

UFFICIO REGISTRI DI MONITORAGGIO

Report per la chiusura del registro di monitoraggio del medicinale Xtandi (Enzalutamide)



Xtandi è indicato per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

SIGLE, ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

1L: Prima linea di trattamento

2L: Seconda linea di trattamento

ADR: Segnalazione di sospetta reazione avverso (in arrivo)

AIC: Codice identificativo della confezione di un farmaco (Autorizzazione all'Immissione in Commercio)

C: Capping

CS: Cost Sharing

DF: Dispensazione Farmaco

DF1: Prima dispensazione erogata ad un trattamento

EDC: Eleggibilità, Diagnosi Clinica

FT: Fine Trattamento

LS: Linee di trattamento successive all'ultima considerata

MEA: Managed Entry Agreement

Max: Massimo

Min: Minimo

MPC: Metastatic Prostate Cancer

LTFU: Lost to Follow Up

PbR: Payment by Result

PDP: Proposta di Pagamento

PT: Piano terapeutico

Q1: Primo quartile

Q1-Q3: Range interquartile

Q3: Terzo quartile

RDR: Richiesta di Rimborso

RF: Richiesta Farmaco

RF1: Prima richiesta farmaco effettuata per un trattamento

RIV: Rivalutazione

RS: Risk Sharing

SF: Success Fee

SMR: Standard Monitoring Registry

DEFINIZIONI

Ciclo: nel registro di monitoraggio, 1 RF, con associata la relativa DF.

Trattamento ongoing: trattamento senza scheda FT compilata e che risulta ancora in corso alla data di chiusura del registro.

Confezione rimborsabile: confezione dispensata per trattamento rimborsabile, o confezioni che rispettano le regole stabilite nell'accordo negoziale tra AIFA e l'Azienda Farmaceutica.

Confezione rimborsata: confezioni rimborsate dalla Azienda Farmaceutica alla Struttura sanitaria.

Data di inizio trattamento (Inizio terapia): data della prima dispensazione (DF1) del farmaco; per i Piani Terapeutici on line, data della prima prescrizione (RF1).

Trattamento chiuso: trattamento con scheda FT compilata.

Trattamento discontinuato o Perso al follow up: trattamento senza scheda FT inserita per cui alla data di chiusura del registro risultavano non coperti da DF da un numero di giorni maggiore od uguale ad una soglia prestabilita.

Trattamento rimborsabile: trattamento che rispetta le regole stabilite nell'accordo negoziale tra AIFA e l'Azienda Farmaceutica, così come successivamente declinate nell'algoritmo gestito nella piattaforma registri.

Trattamento rimborsato: trattamenti le cui confezioni sono state rimborsate (in toto o parzialmente) dalla Azienda Farmaceutica alla Struttura sanitaria.

CARATTERISTICHE SINTETICHE

Tabella 1. Caratteristiche del Registro

Indicazione completa in Monitoraggio	XTANDI è indicato per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.
Data Inizio Monitoraggio	25/12/2014 (G.U. n.286 del 10-12-2014)
Data Fine Monitoraggio	07/09/2018 (G.U. n. 207 del 06/09/2018)
Indicazione Rimborsata	Come indicazione autorizzata
Durata Monitoraggio	44,38 mesi (3,70 anni)
Tempo di Monitoraggio: Mediana (Q1-Q3)	5,2 mesi (2,8-10,7 mesi)
MEA	CS
Data inizio MEA	25/12/2014 (G.U. n.286 del 10/12/2014)
Data chiusura MEA	22/04/2016 (G.U. n. 81 del 07/04/2016)
Durata ciclo di terapia	28 giorni
Definizione di discontinuato: giorni di mancata copertura	90 giorni
Data estrazione dati	21/04/2020

Si specifica che i risultati mostrati da questa analisi riflettono la situazione dei dati nel Registro alla data di estrazione dalla piattaforma (21/04/2020). Pertanto, tali risultati potrebbero essere suscettibili di variazione in funzione di un eventuale inserimento temporalmente differito dei dati nella piattaforma dei registri, da parte degli utenti del registro (medici, farmacisti ed aziende farmaceutiche).

1. SINTESI TRATTAMENTI

Tabella 2. Trattamenti suddivisi secondo la linea di trattamento (2L* e LS**)

Trattamenti	2L (%)	LS (%)	Trattamenti totali (%)
Ongoing	45 (2,8%)	22 (1,0%)	67 (1,7%)
Chiusi	1.236 (76,3%)	1.810 (80,5%)	3.046 (78,7%)
Discontinuati	339 (20,9%)	417 (18,5%)	756 (19,5%)
Totale	1.620 (41,9%)	2249 (58,1%)	3.869 (100,0%)

*2L: pazienti che hanno ricevuto docetaxel +/- terapia di deprivazione androgenica.

**LS: Pazienti che hanno ricevuto, oltre al docetaxel +/- terapia di deprivazione androgenica, almeno uno dei seguenti trattamenti: abiraterone, cabazitaxel, estramustine, mitoxantrone, sipuleucel, ketoconazolo.

Nella tabella sopra riportata (tabella 2), è visualizzata la distribuzione dei trattamenti per linea e stato del trattamento alla data di chiusura del registro. Le distribuzioni percentuali sono calcolate sul totale di colonne – quindi, ad esempio, i 1.236 trattamenti chiusi di seconda linea sono il 76,3% del totale dei 1.620 trattamenti di seconda linea. Nella riga del totale, le percentuali sono calcolate sul totale generale – quindi, ad esempio, i 1.620 trattamenti totali di seconda linea sono il 41,9% dei 3.869 trattamenti totali.

2. CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE

2.1 ETÀ

2.1.1 DATO NAZIONALE

Tabella 3. Età dei pazienti in trattamento suddivisa secondo la linea di trattamento

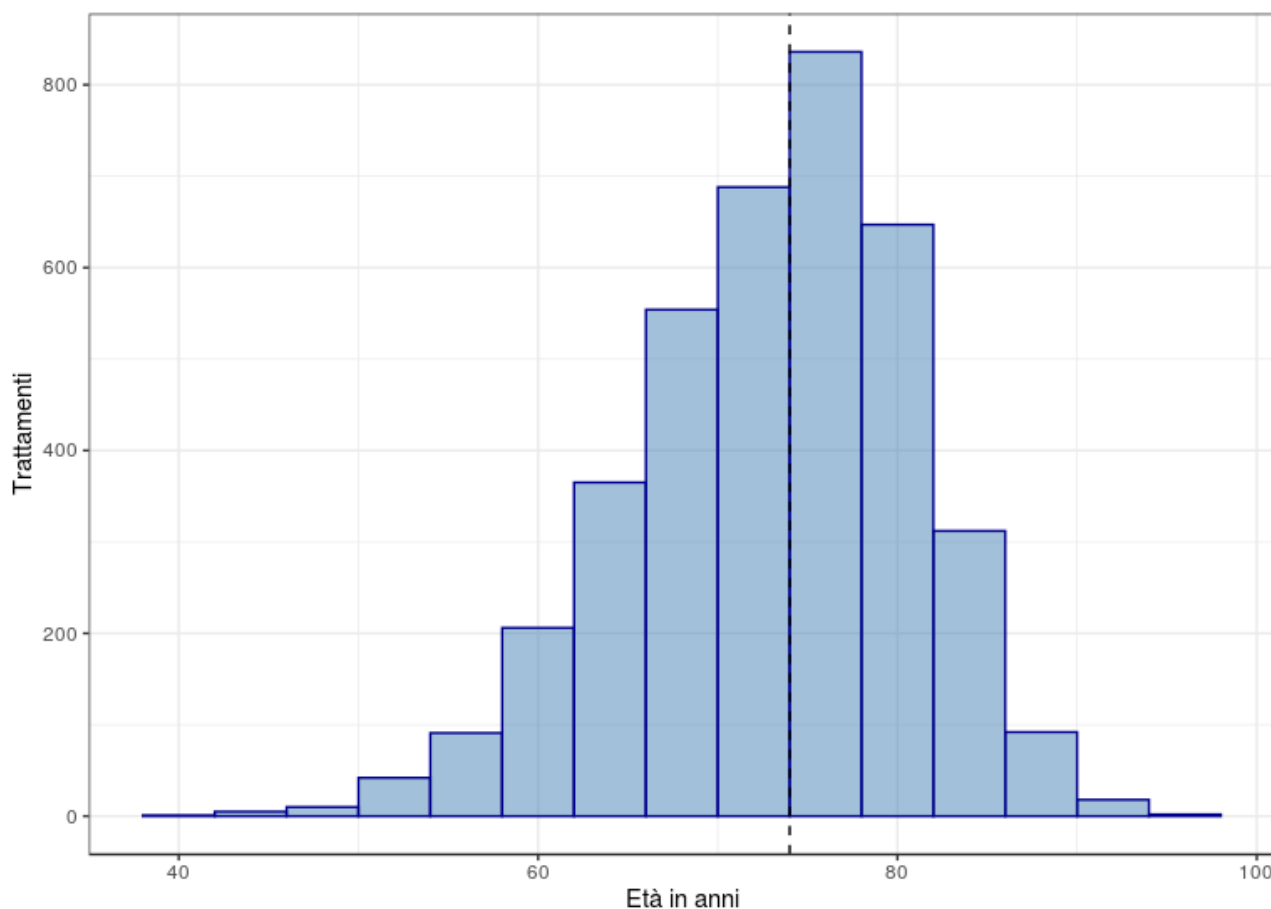
Età	2L	LS	Tutti i trattamenti
Mediana (anni)	75	74	74
Q1-Q3 (anni)	68-79	67-79	68-79
Min-Max (anni)	39-95	46-97	39-97

Tabella 4. Numero di pazienti suddivisi per classi di età

Classi d'età	2L (%)	LS (%)	Trattamenti Totali (%)
≤ 65	258 (15,9%)	351 (15,6%)	609 (15,7%)
> 65; ≤ 75	627 (38,7%)	911 (40,5%)	1.538 (39,8%)
> 75	735 (45,4%)	987 (43,9%)	1.722 (44,5%)

Nelle Tabelle sopra riportate sono visualizzate alcune caratteristiche distribuzionali dell'età all'elezione dei pazienti, suddivise per linea di trattamento, in termini di statistiche di sintesi (tabella 3) e di distribuzioni di frequenze (tabella 4). Le distribuzioni percentuali della tabella 4 sono calcolate sul totale di colonna – quindi, ad esempio, i 735 trattamenti di seconda linea per pazienti con più di 75 anni sono il 45,4% del totale dei 1.620 trattamenti di seconda linea.

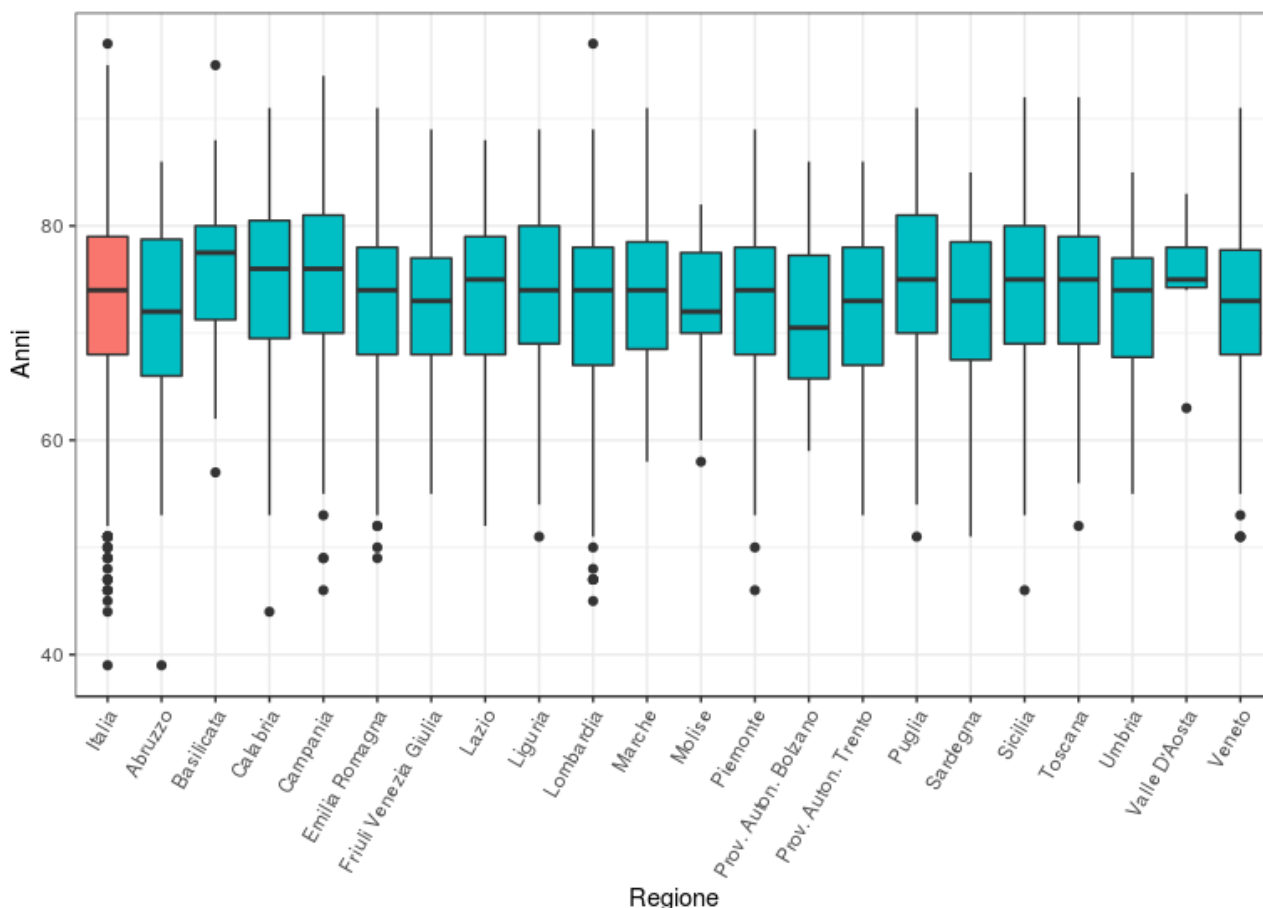
Figura 1. Distribuzione dei pazienti trattati per età al momento della compilazione della Scheda E_DC



Nell'istogramma sopra riportato (Figura 1) è indicata la distribuzione dell'età in anni dei pazienti trattati, registrata al momento dell'elezione e suddivisa in classi di ampiezza quadriennale. La linea tratteggiata verticale corrisponde all'età mediana (**74 anni**). In questo istogramma, così come in quelli successivi, le classi si intendono chiuse a destra: in altre parole, un paziente di 62 anni è incluso nella classe (58-62), non nella classe (62-66).

2.1.2 DATO REGIONALE

Figura 2. Boxplot delle distribuzioni per età al momento della compilazione della scheda E_DC nelle singole regioni



Nella serie di boxplot sopra riportata (Figura 2) sono visualizzate le distribuzioni dell'età (anni) alla data di valutazione del paziente, per i trattamenti avviati in Italia (grafico in rosso) e nelle singole regioni (grafici in verde). Gli estremi inferiore e superiore della scatola colorata sono definiti dal primo e dal terzo quartile della distribuzione; la linea in neretto è definita dalla mediana; le linee verticali sopra e sotto la scatola rappresentano un intervallo che definisce i valori esterni al range interquartile come “non anomali” – in altre parole, i valori che si trovano all'interno della scatola e lungo le linee verticali non possono essere considerati anomali. I valori esterni a questo intervallo, a tutti gli effetti degli outlier, sono riportati singolarmente come punti.

2.2 SESSO

Maschio: 3.869 (100%)

Non vengono riportati grafici relativi alla distribuzione per sesso, in quanto, essendo tutti i trattati di sesso maschile, risulterebbero non informativi.

3. TRATTAMENTI AVVIATI

3.1 DATO NAZIONALE

Figura 3. Andamento dei trattamenti avviati per anno (medie mensili)

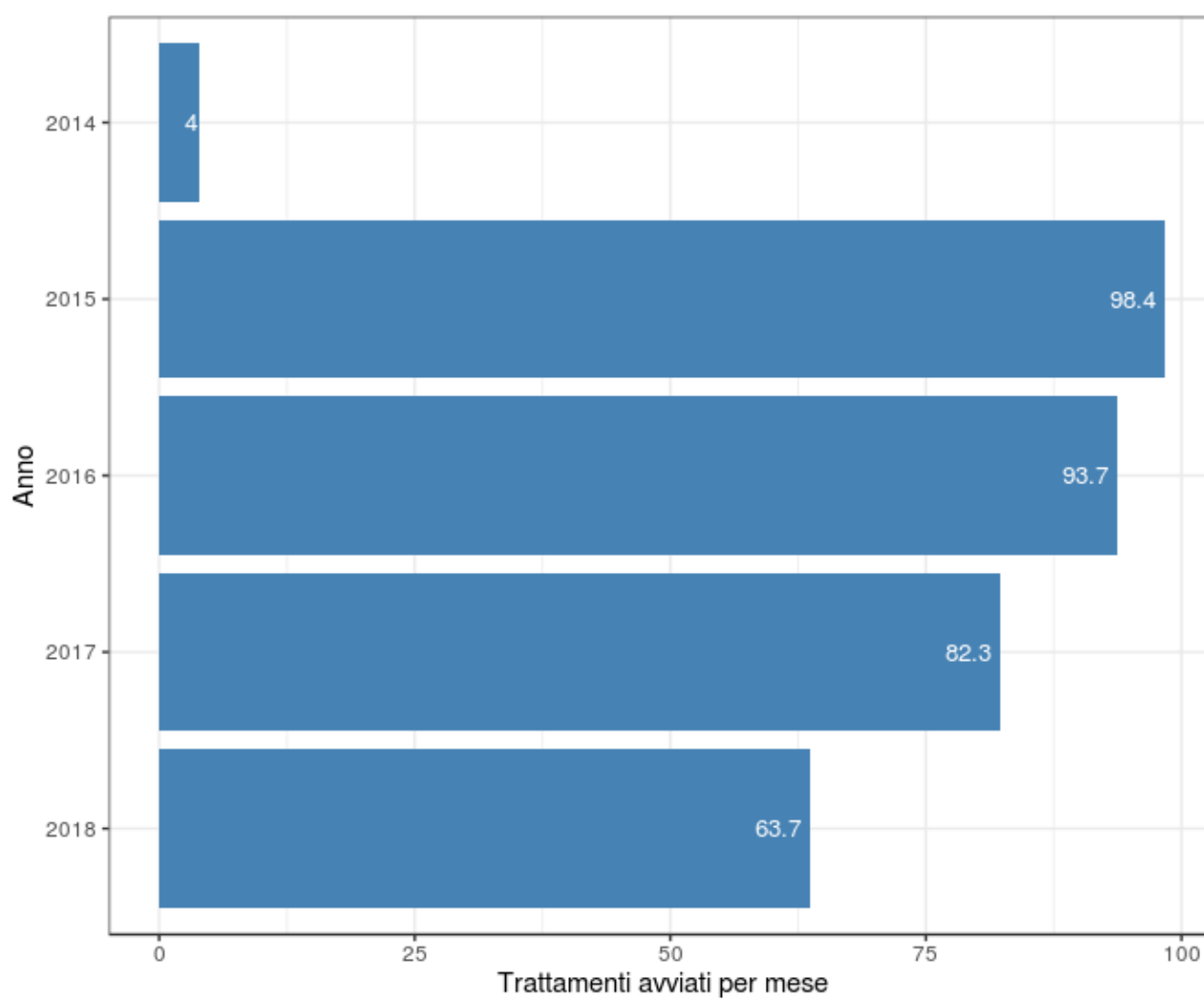
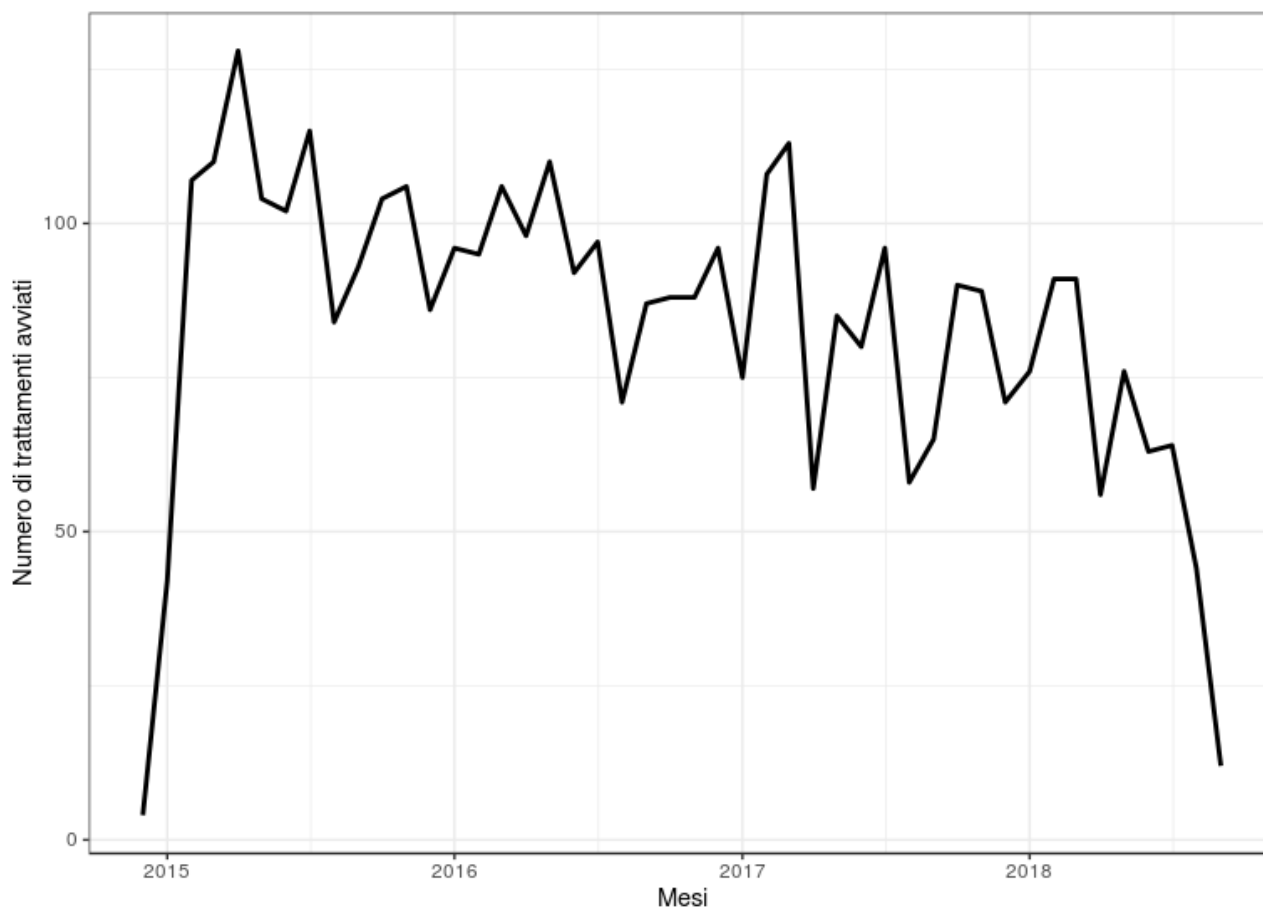


Figura 4. Andamento dei trattamenti avviati per mese



Nei due grafici sopra riportati è visualizzato l'andamento temporale dell'avvio di nuovi trattamenti nel periodo di apertura del registro di monitoraggio, in termini di medie mensili per singolo anno (Figura 3) e di valori mensili effettivamente osservati (Figura 4). La media dei trattamenti avviati per mese (nell'intero periodo di monitoraggio) è **84,1**.

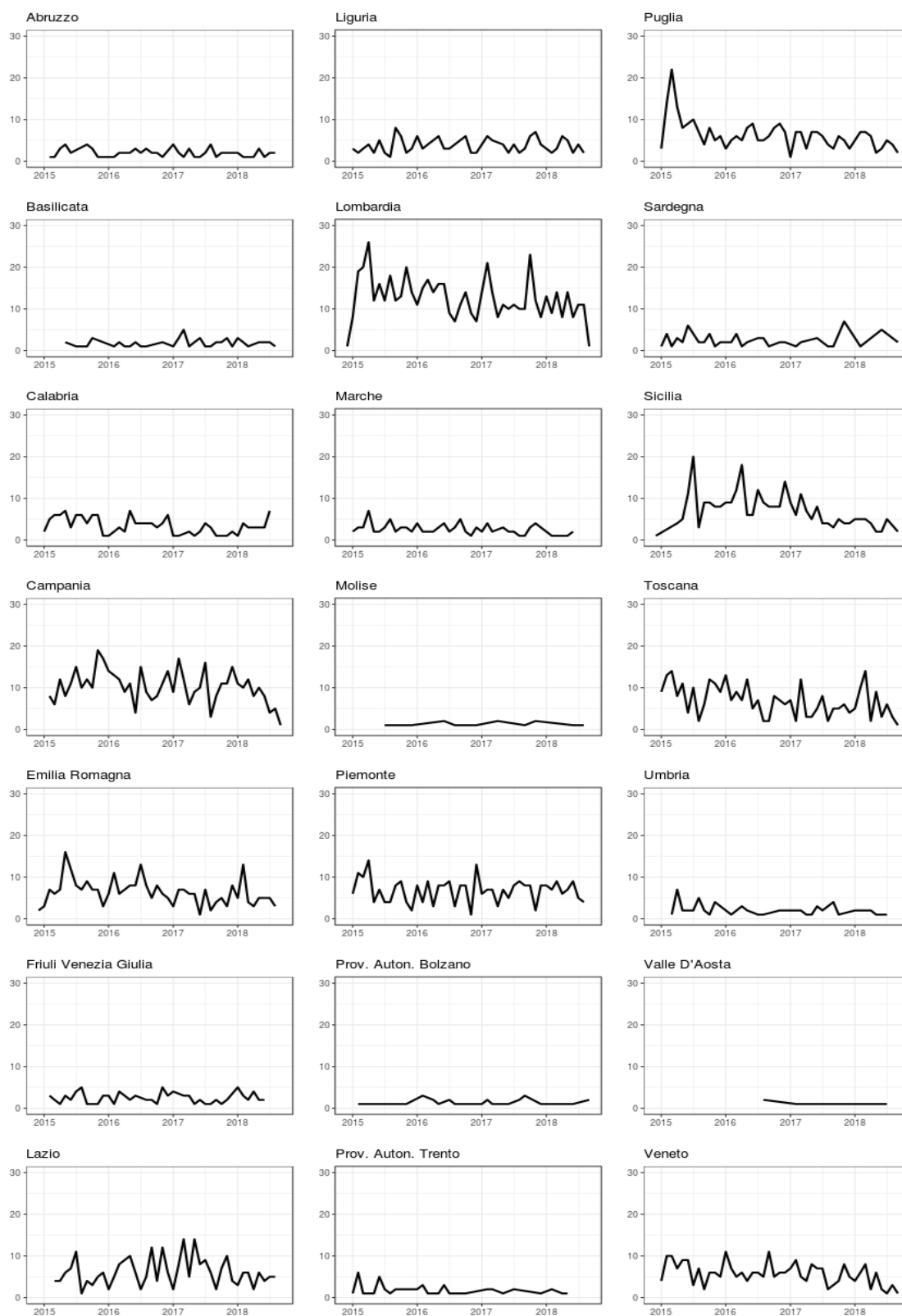
3.2 DATO REGIONALE

Tabella 5. Nuovi trattamenti avviati per anno nelle singole regioni per il periodo 12.2014-09.2018

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
Abruzzo	0	19	19	23	13	74
Basilicata	0	9	11	25	13	58
Calabria	0	58	40	19	18	135
Campania	0	128	127	127	69	451
Emilia Romagna	2	80	91	59	43	275
Friuli-Venezia Giulia	0	25	29	20	18	92
Lazio	0	51	81	89	37	258
Liguria	0	41	40	47	27	155
Lombardia	1	190	146	152	89	578
Marche	0	37	33	27	6	103
Molise	0	2	6	5	2	15
Piemonte	0	83	82	78	55	298
Prov. Auton. Bolzano	0	7	12	12	5	36
Prov. Auton. Trento	0	24	15	8	4	51
Puglia	0	109	76	59	41	285
Sardegna	0	28	22	17	8	75
Sicilia	1	77	119	70	30	297
Toscana	0	109	88	62	53	309
Umbria	0	26	10	16	8	60
Valle D'Aosta	0	0	2	3	1	6
Veneto	0	78	78	69	33	258
Totale Italia	4	1.181	1.124	987	573	3.869

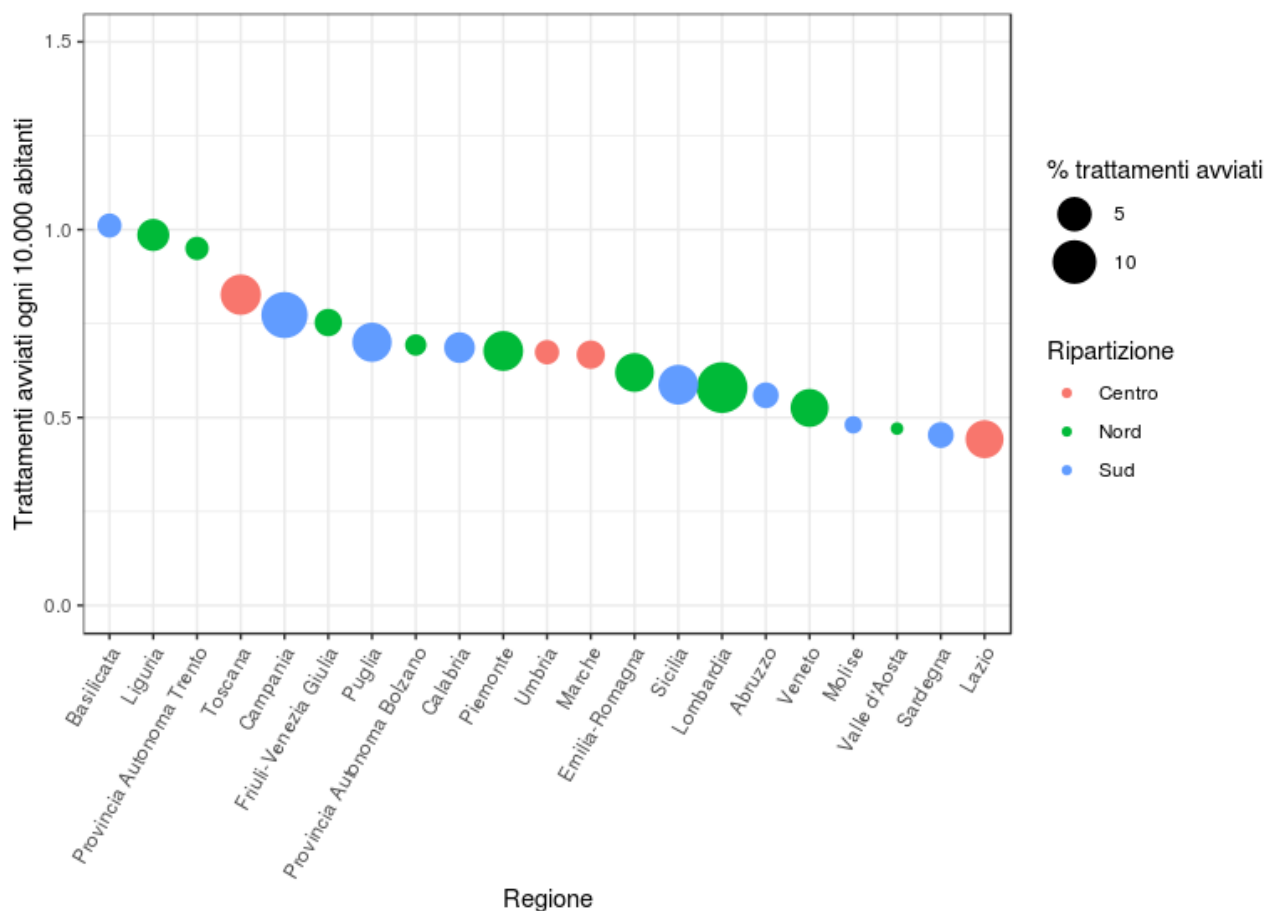
Nella tabella sopra riportata (tabella 5) sono riportate le attivazioni totali di trattamenti per anno, suddivise per regioni. Un trattamento si considera attivato quando viene dispensato il primo ciclo di terapia (quindi non alla data di elezione, ma alla data della DF1). Si noti che nel 2014 il registro è rimasto aperto per soli 7 giorni e nel 2018 per poco più di 8 mesi.

Figura 5. Andamenti temporali (mese) dei nuovi trattamenti avviati nelle singole regioni



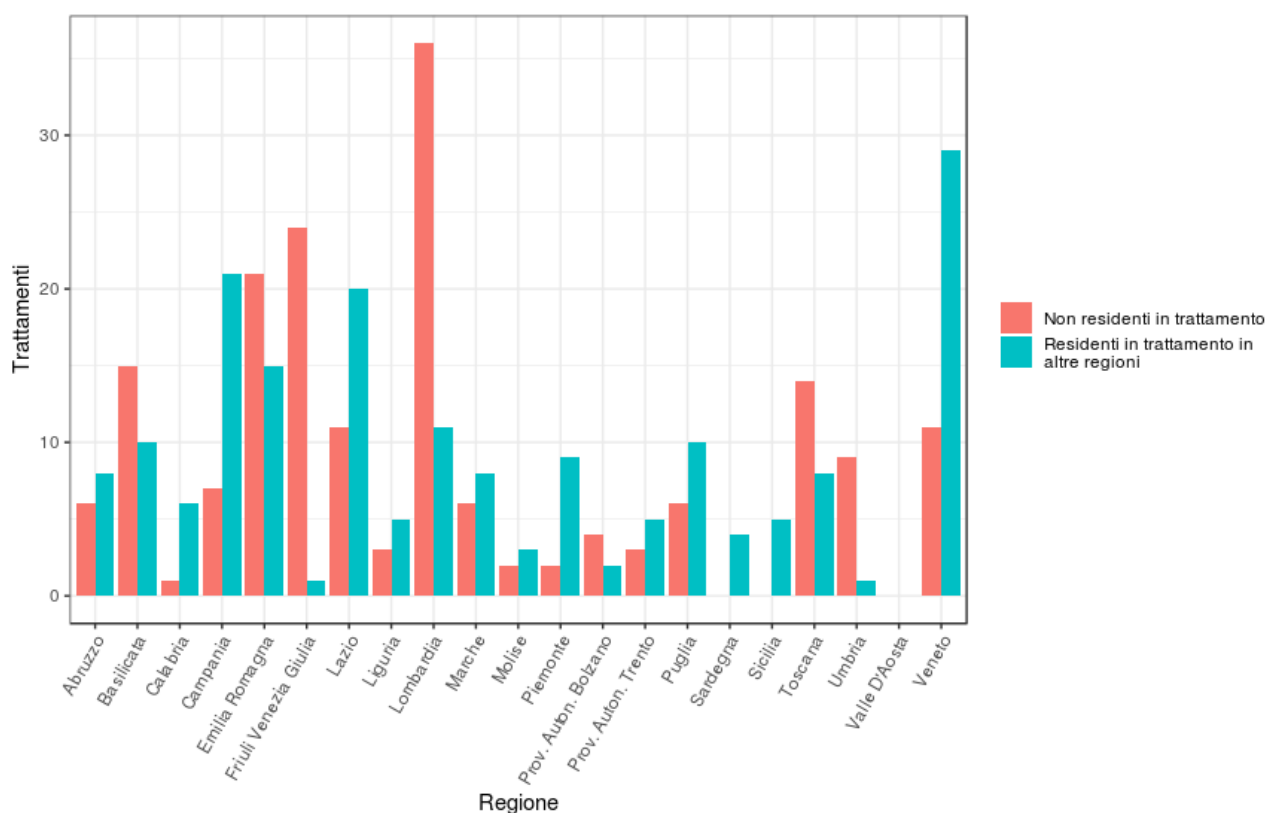
Nel grafico sopra riportato (Figura 5) sono visualizzati gli andamenti temporali (mese) dei nuovi trattamenti avviati nelle singole regioni. Per facilitare il confronto tra le regioni, la scala dell'asse verticale è la stessa in tutti i grafici.

Figura 6. Trattamenti avviati ogni 10.000 abitanti nelle singole regioni e quota dei trattamenti avviati rispetto al totale



Nel grafico sopra riportato (Figura 6) le regioni sono ordinate sulla base del numero di trattamenti avviati per ogni 10.000 residenti; la dimensione delle bolle è proporzionale alla percentuale dei trattamenti avviati nelle singole regioni rispetto al totale dei trattamenti avviati; il colore delle bolle indica la ripartizione geografica di appartenenza delle regioni. Ad esempio, in Liguria, indicata in verde in quanto regione del nord, viene attivato circa 1 trattamento ogni 10.000 abitanti, che corrisponde a circa il 4% del totale dei trattamenti avviati in Italia.

Figura 7. Flussi di pazienti in trattamento in entrata ed in uscita relativi alle singole regioni



Nel grafico sopra riportato (Figura 7) sono visualizzati i flussi, in entrata ed in uscita, delle singole regioni che hanno avviato il trattamento (si considera esclusivamente la prima DF): le barre rosse misurano, per ogni regione, il numero di trattamenti avviati per residenti in altre regioni (flusso in entrata); le barre verdi misurano, per ogni regione, il numero di individui residenti che sono o sono stati in trattamento in altre regioni (flusso in uscita). Così, se una regione ha la barra rossa più alta di quella verde, il suo flusso di pazienti in entrata è più cospicuo di quello in uscita; viceversa, se una regione ha la barra verde più alta di quella rossa, cede più pazienti alle strutture delle altre regioni di quanti ne attiri dall'esterno verso le sue.

4. CICLI, DISPENSAZIONI E CONFEZIONI

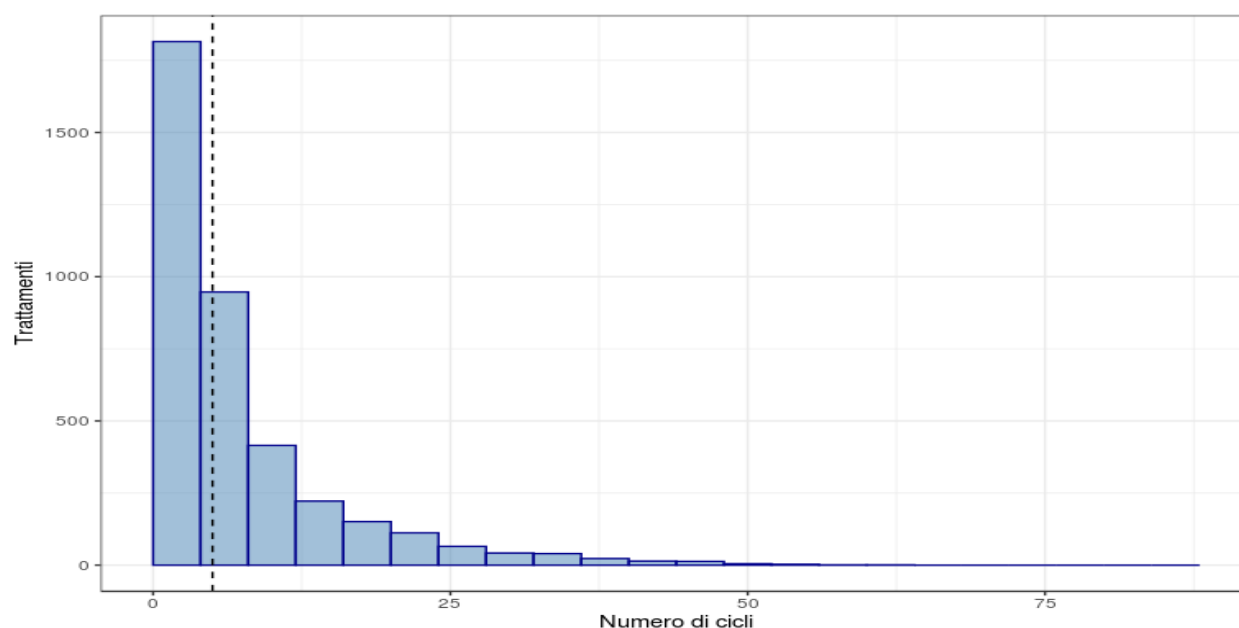
4.1 CICLI

4.1.1 DATO NAZIONALE

Tabella 6. Cicli per trattamento

Cicli	2L	LS	Trattamenti Totali
Mediana	6	4	5
Q1-Q3	4-14	2-7	3-9
Min-Max	1-64	1-56	1-64

Figura 8. Istogramma del numero di cicli per trattamento

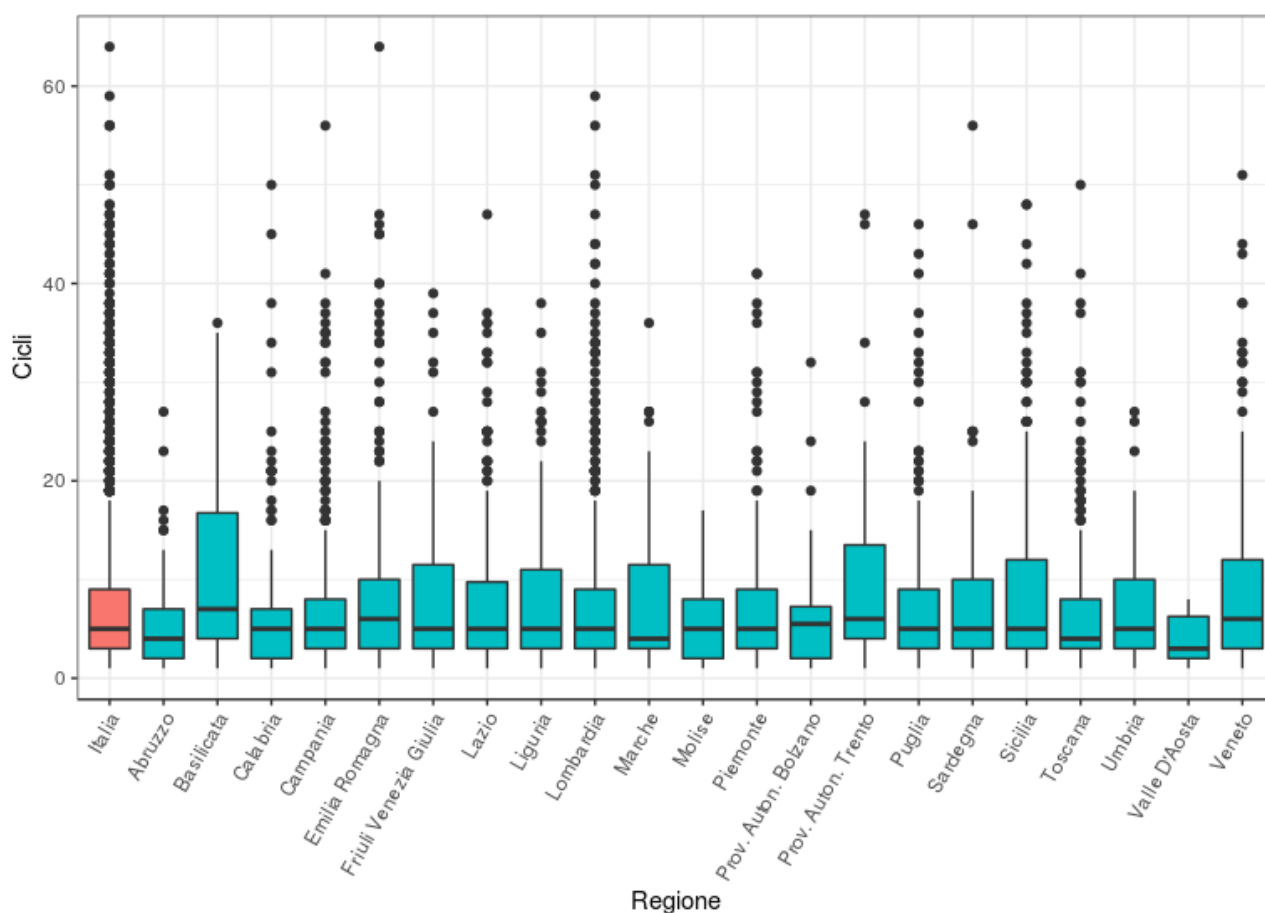


Nella tabella sopra riportata (tabella 6) sono visualizzate alcune statistiche di sintesi del numero di cicli per singolo trattamento, divise per linea di terapia.

Nell'istogramma sopra riportato (Figura 8) è visualizzata la distribuzione del numero di cicli per trattamento, suddivisa in classi di ampiezza pari a 4. La linea tratteggiata verticale corrisponde al numero mediano di cicli per trattamento (**5 cicli**).

4.1.2 DATO REGIONALE

Figura 9. Boxplot della distribuzione dei cicli per trattamento nelle singole regioni



Nella serie di boxplot sopra riportati (Figura 9) sono visualizzate le distribuzioni del numero di cicli per trattamento, in Italia (grafico in rosso) e nelle singole regioni (grafici in verde).

4.2 CONFEZIONI DISPENSATE

4.2.1 DATO NAZIONALE

Totale confezioni dispensate: 29.643,5

- Intere: 29.340;
- Dose ridotta (mezza confezione): 121
- Dose ridotta (75% di confezione): 324

Media confezioni dispensate per mese: 471,8

Figura 10. Andamento delle confezioni dispensate per anno (medie mensili)

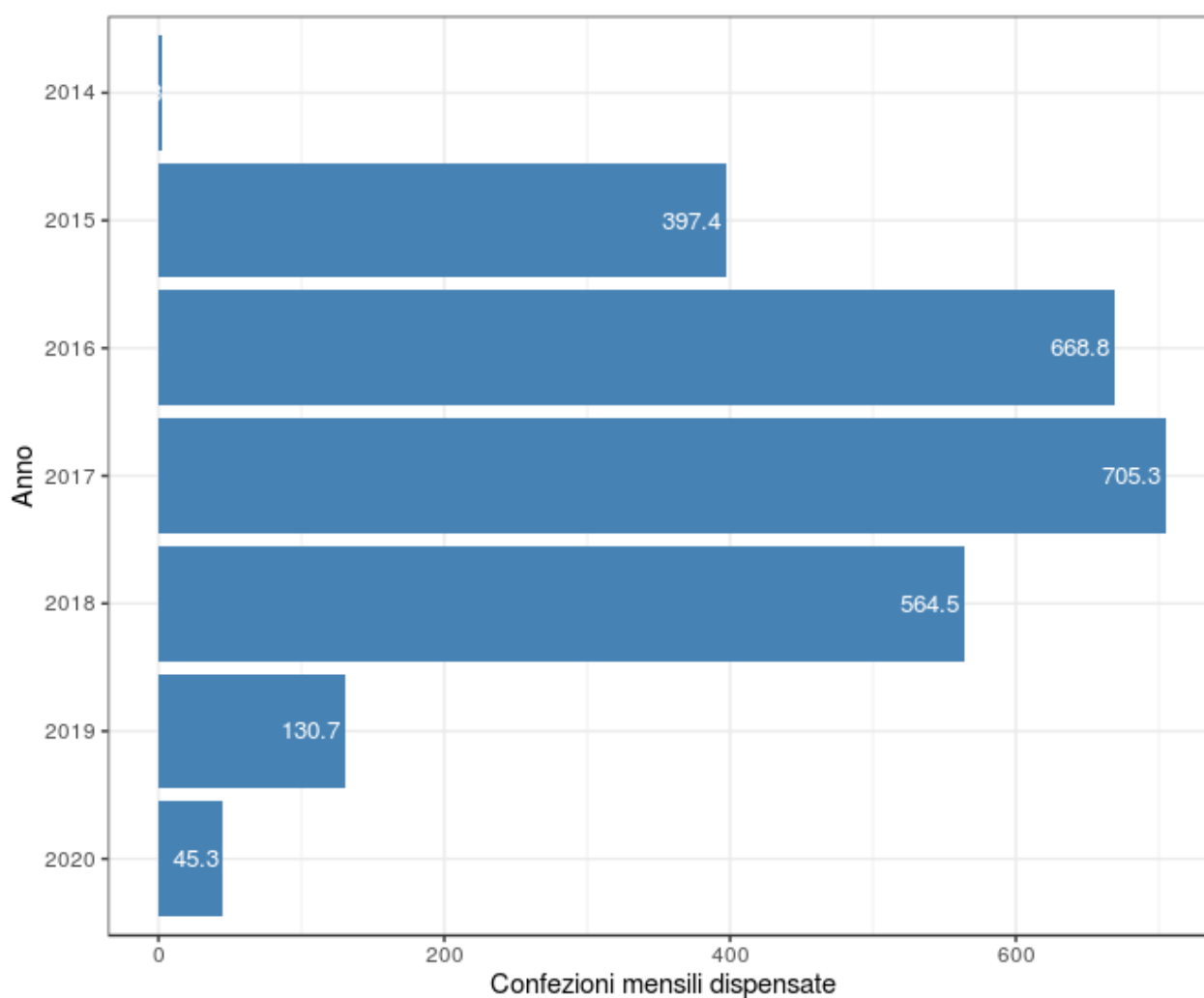
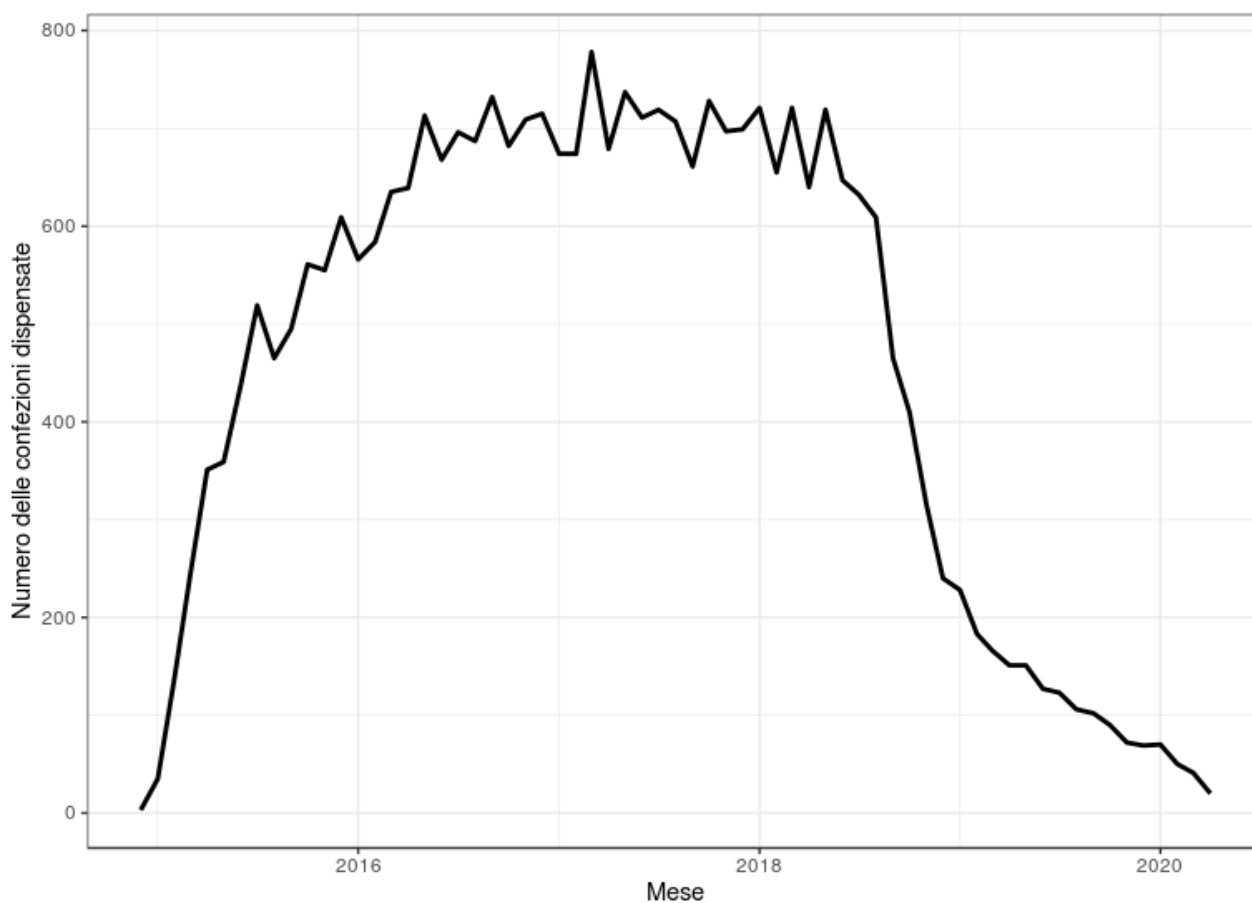


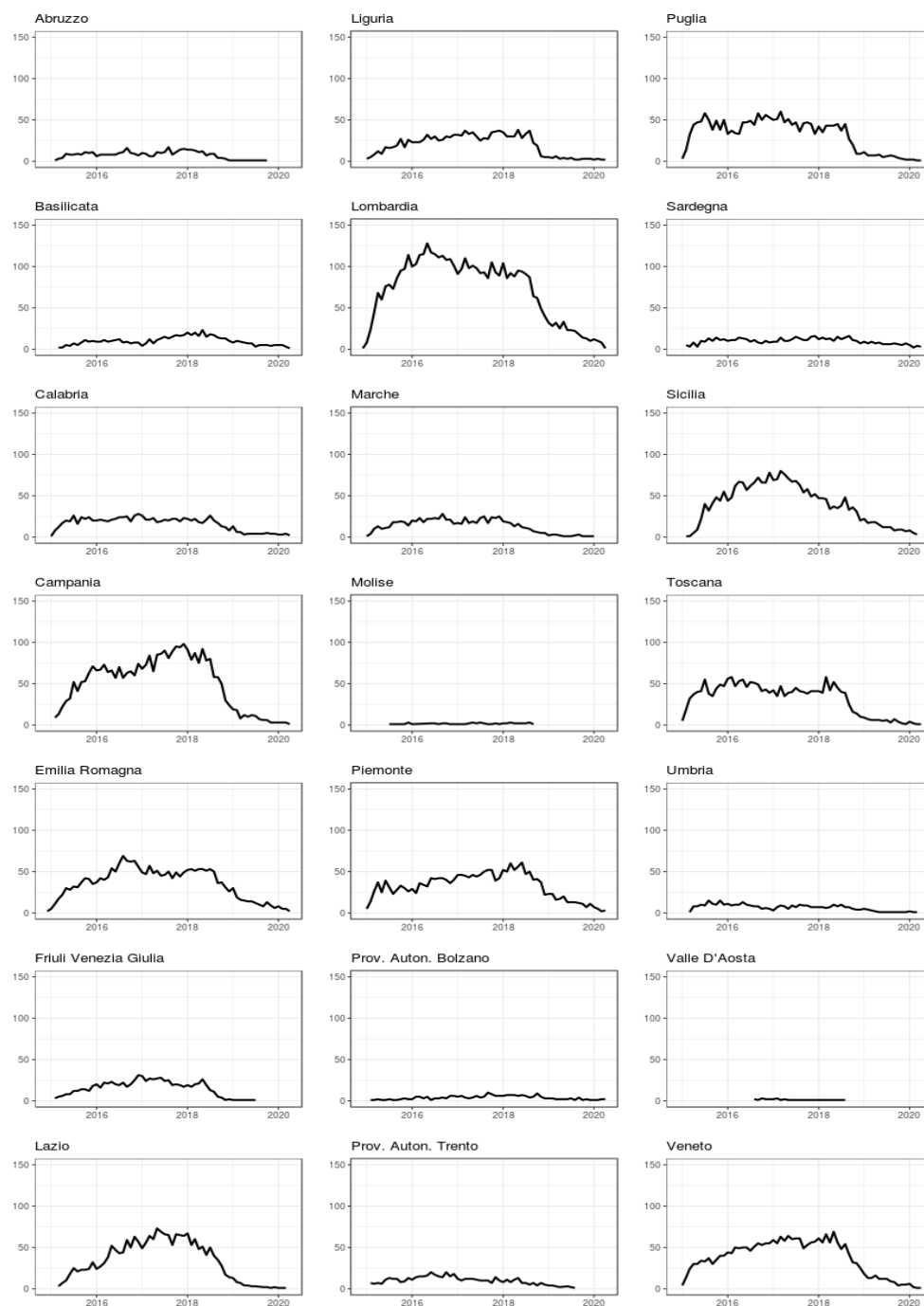
Figura 11. Andamento delle confezioni dispensate per mese



Nei grafici sopra riportati è visualizzato l'andamento temporale delle confezioni erogate per i trattamenti avviati nel periodo di monitoraggio, in termini di medie mensili per singolo anno (Figura 10) e di valori mensili effettivamente osservati (Figura 11).

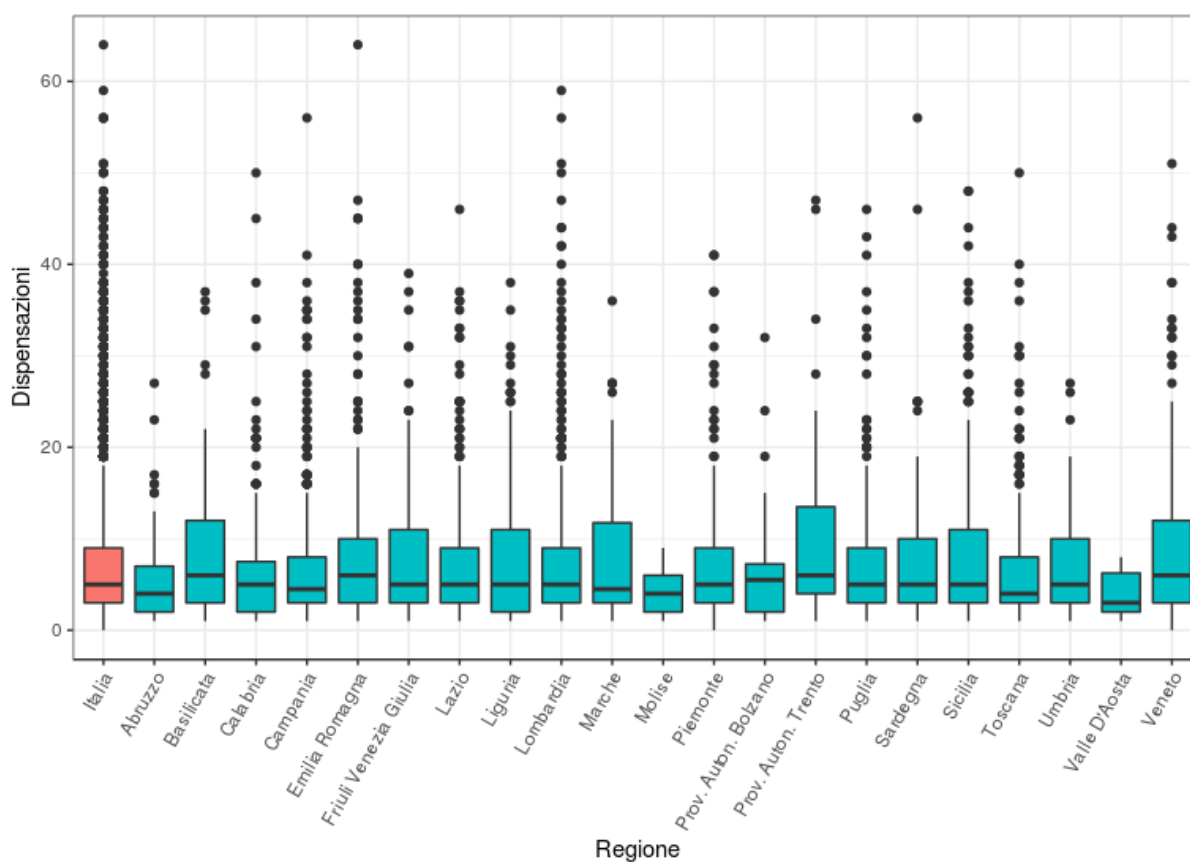
4.2.2 DATO REGIONALI

Figura 12. Andamenti temporali (mese) delle confezioni dispensate nelle singole regioni



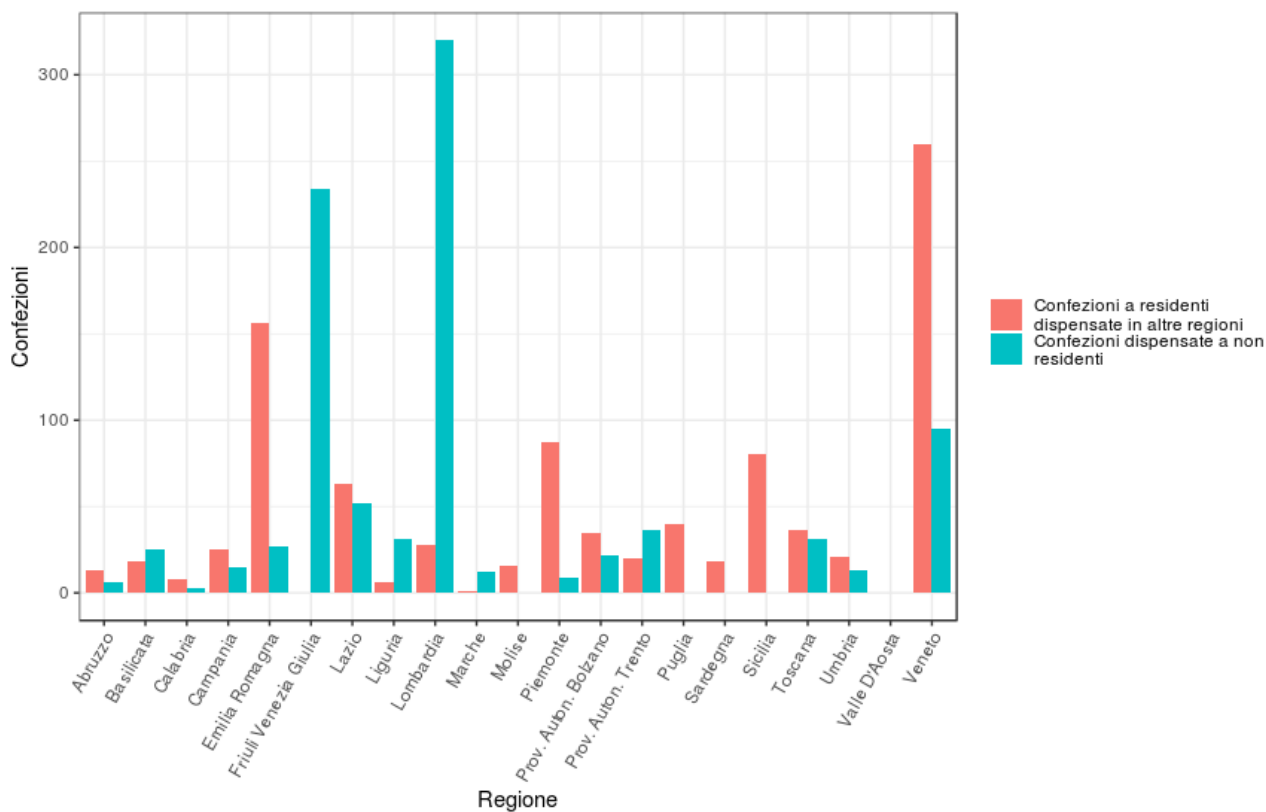
Nel grafico sopra riportato (Figura 12) sono visualizzati gli andamenti temporali delle dispensazioni nelle singole regioni. Per facilitare i confronti, la scala dell'asse verticale è la stessa in tutti i grafici.

Figura 13. Boxplot della distribuzione delle confezioni dispensate per trattamento nelle singole regioni.



Nella serie di boxplot sopra riportati (Figura 13) sono visualizzate le distribuzioni del numero di confezioni per trattato, in Italia (grafico in rosso) e nelle singole regioni (grafici in verde).

Figura 14. Flussi di dispensazioni in entrata ed in uscita relativi alle singole regioni



Nel grafico sopra riportato (Figura 14) sono visualizzati le confezioni erogate per non residenti nelle singole regioni: le barre rosse misurano, per ogni regione, il numero di confezioni per residenti in altre regioni; le barre verdi misurano, per ogni regione, il numero di confezioni per individui residenti erogate in altre regioni.

5. CAUSE DI FINE TRATTAMENTO

Figura 15. Distribuzione delle cause di fine trattamento

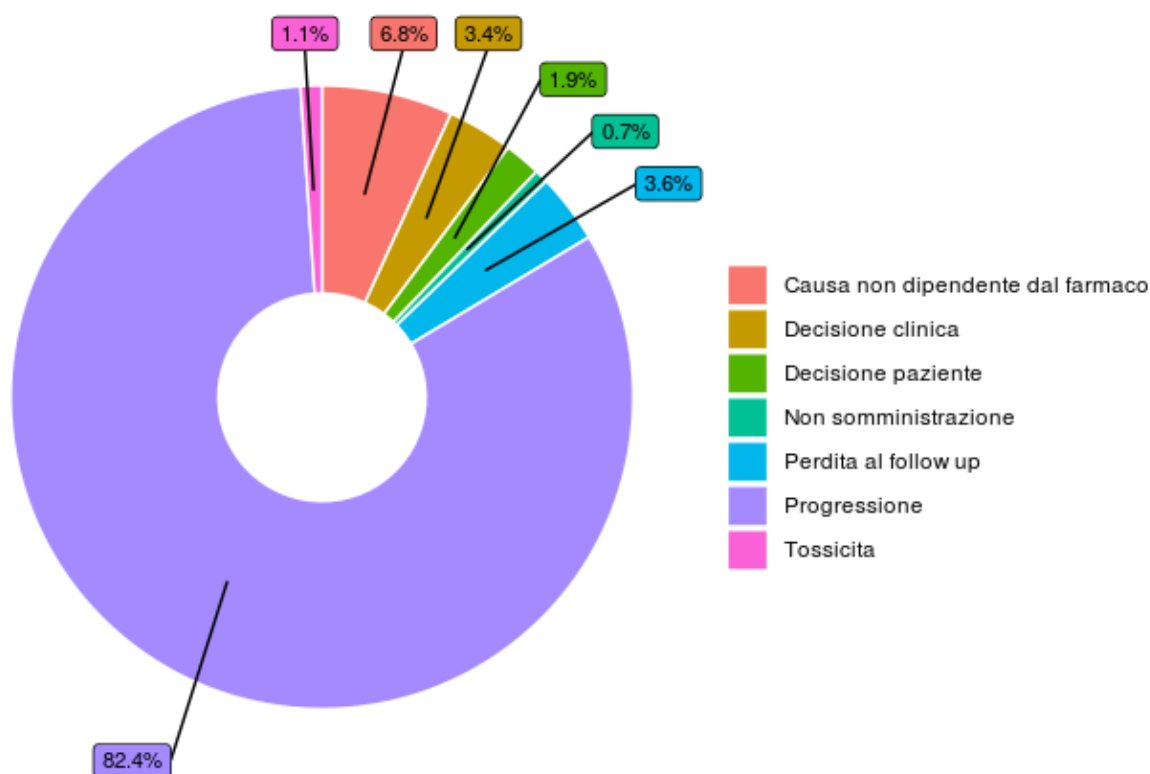
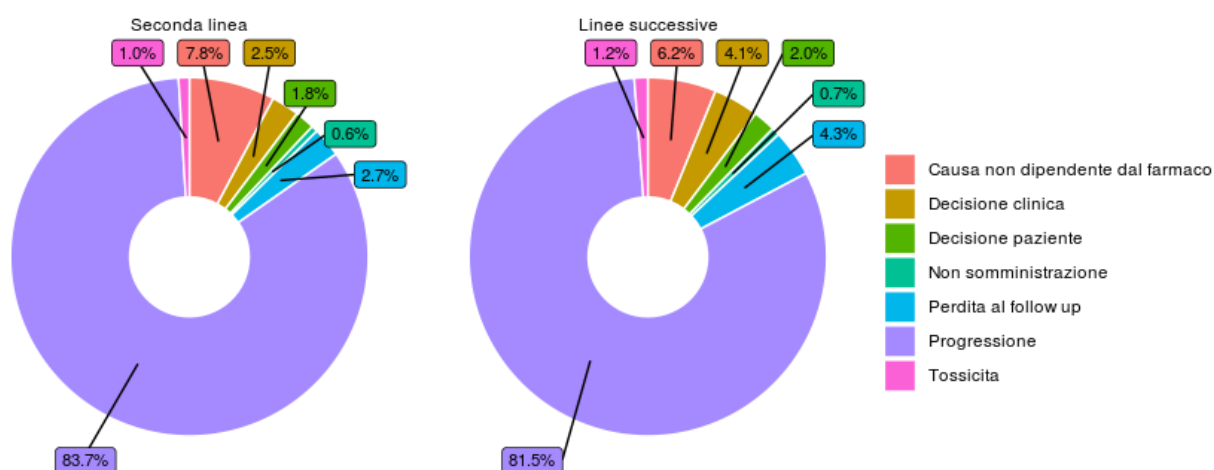


Figura 16. Distribuzione delle cause di fine trattamento per linea di trattamento



Nei grafici a torta sopra riportati (Figura 15 e 16), la dimensione degli spicchi è proporzionale alla percentuale di trattamenti chiusi per le varie cause indicate, come riportato nelle rispettive schede di Fine Trattamento. Nel caso di chiusura per decesso, è indicata la relativa causa (per questo registro non sono presenti trattamenti conclusi per decesso).

6. EFFICIENZA NELLA COMPILAZIONE DEL REGISTRO

Tabella 7. Mediane regionali dei tempi (GG) di inserimento delle schede

Regione	EDC	RF	DF	Riv	FT	RDR
Abruzzo	0	0	0	5	186	3
Basilicata	0	0	0	6	9,5	9
Calabria	0	0	0	4	82	5
Campania	0	0	1	0	132	7
Emilia Romagna	0	0	2	5	154	6
Friuli Venezia Giulia	0	0	1	9	41	1
Lazio	0	0	6	27	29	4
Liguria	0	3	7	22,5	50,5	5
Lombardia	1	1	6	11	69	16,5
Marche	0	0	2	0	62	3
Molise	0	0	3	1	151	240
Piemonte	0	0	2	8	35	8
Prov. Auton. Bolzano	0	0	0	7	39,5	15
Prov. Auton. Trento	0	0	0	0	487,5	4
Puglia	0	0	1	0	101	6
Sardegna	0	0	2	0	20	10
Sicilia	0	0	3	5	131	6
Toscana	0	0	0	0	133	4
Umbria	0	0	1	3	47,5	2
Valle D'Aosta	0	0	0	18	84	
Veneto	0	0	3	2	25	13,5
Italia	0	0	2	4	73	7

Nella tabella sopra riportata (tabella 7) sono visualizzate le mediane regionali dei tempi di inserimento delle schede: i valori visualizzati sono pertanto uguali al tempo mediano, misurato in giorni, tra la valorizzazione di una scheda (ad esempio, l'elezione di un paziente per il trattamento o la chiusura del medesimo) ed il suo inserimento nel sistema. Nel caso della colonna RDR, i tempi riportati si riferiscono alle mediane dei giorni intercorsi tra l'inserimento della FT e la creazione delle RDR per i farmaci associati al relativo trattamento.

Tabella 8. Percentuale dispensazioni rimborsabili non inserite in RDR (per regione)

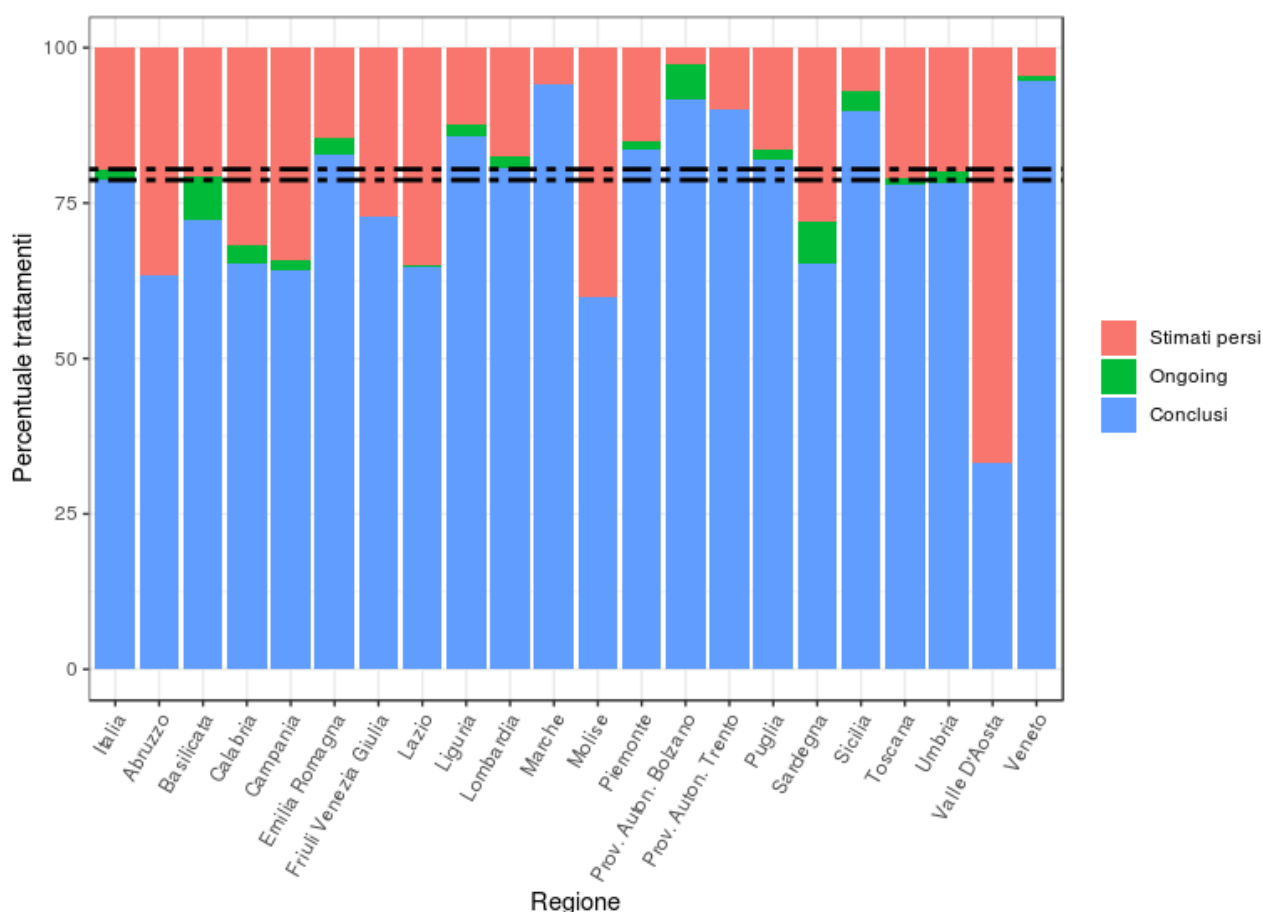
Regione	Dispensazioni %
Abruzzo	0,0
Basilicata	7,0
Calabria	0,0
Campania	0,0
Emilia-Romagna	0,0
Friuli-Venezia Giulia	0,0
Lazio	0,0
Liguria	0,0
Lombardia	0,5
Marche	0,0
Molise	0,0
Piemonte	0,0
Prov. Auton. Bolzano	0,0
Prov. Auton. Trento	0,0
Puglia	0,6
Sardegna	0,0
Sicilia	0,0
Toscana	0,0
Umbria	0,0
Valle D'Aosta	0,0
Veneto	2,1
Italia	0,4

Nella tabella sopra riportata (tabella 8) sono visualizzate le percentuali regionali di confezioni che, secondo le specifiche dell'accordo negoziale con la casa farmaceutica, risultano rimborsabili ma per cui, alla data di estrazione dei dati, 21 aprile 2020, non risulta inserita a sistema una richiesta di rimborso. Per ragioni operative, la tabella fa riferimento alle sole confezioni relative ai trattamenti chiusi (con scheda di FT valorizzata ed inserita nel sistema).

7. STATO DEI TRATTAMENTI E RIMBORSABILITÀ

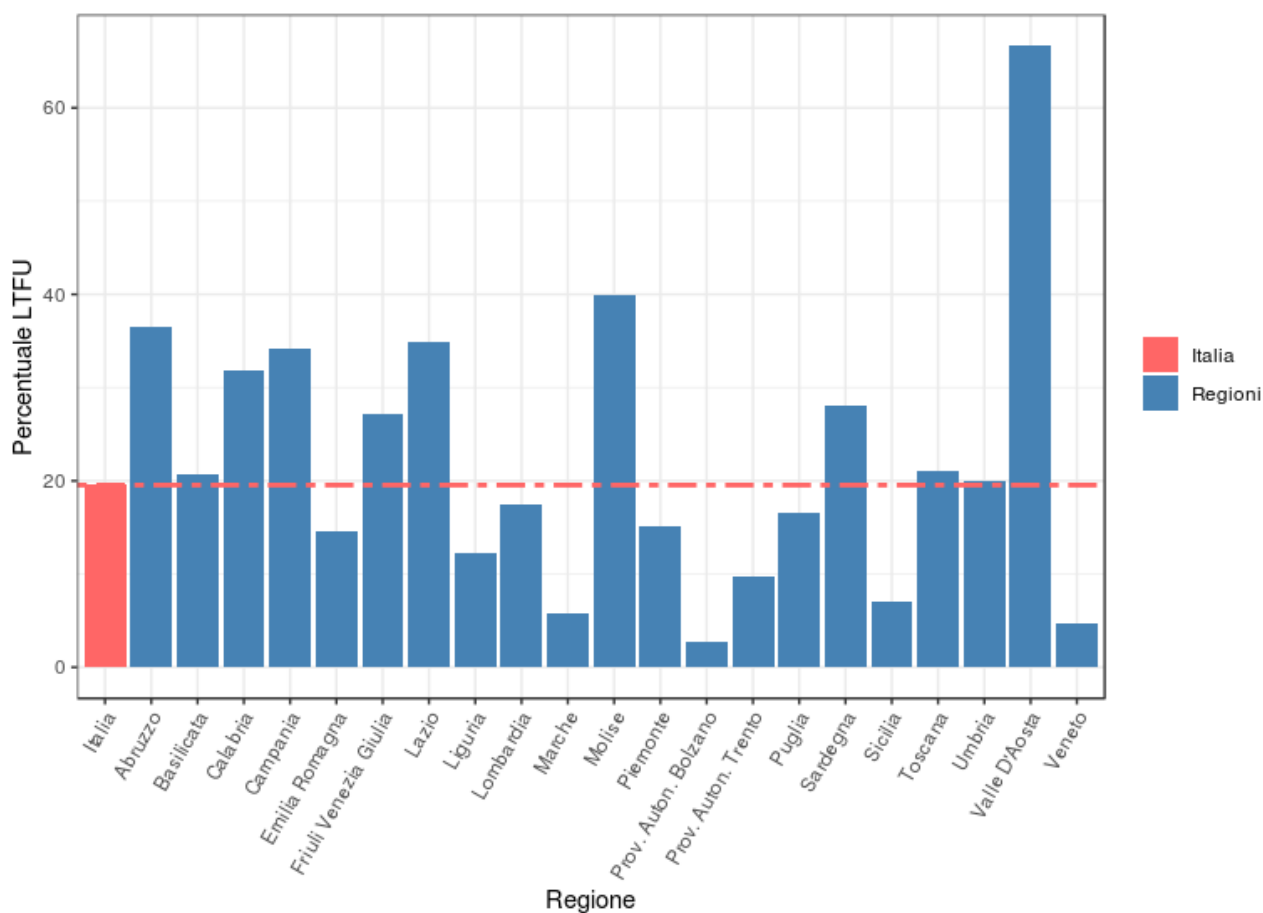
7.1 STATO DEI TRATTAMENTI

Figura 17. Distribuzione dei trattamenti per stato nelle singole regioni



Nel grafico sopra riportato (Figura 17) sono visualizzate le distribuzioni percentuali cumulate dei trattamenti per regione e stato al momento dell'estrazione dei dati – per stimato perso si intende la definizione riportata all'inizio del documento. Le linee tratteggiate orizzontali rappresentano le percentuali registrate in Italia (prima colonna sulla sinistra).

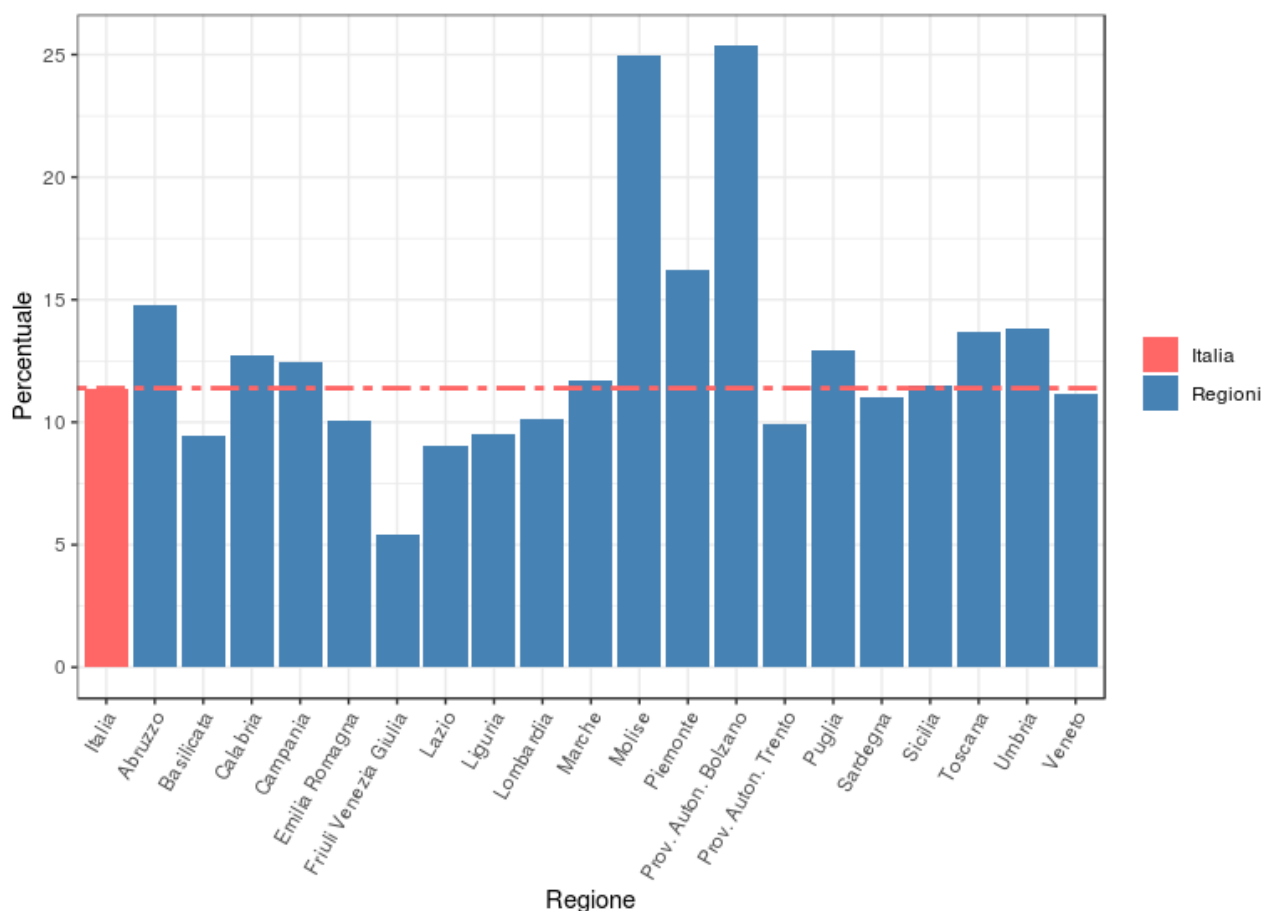
Figura 18. Percentuale dei trattamenti discontinuati rispetto al totale dei trattamenti avviati per regione



Nel grafico sopra riportato (Figura 18) è visualizzata la distribuzione degli stimati persi a 90 giorni in Italia (colonna in rosso e linea tratteggiata, corrispondente alla percentuale totale di stimati persi, il 19,5%) e nelle singole regioni (colonne in blu).

7.2 RIMBORSABILITÀ E RIMBORSI

Figura 19. Percentuale di mg rimborsabili rispetto al totale per regione



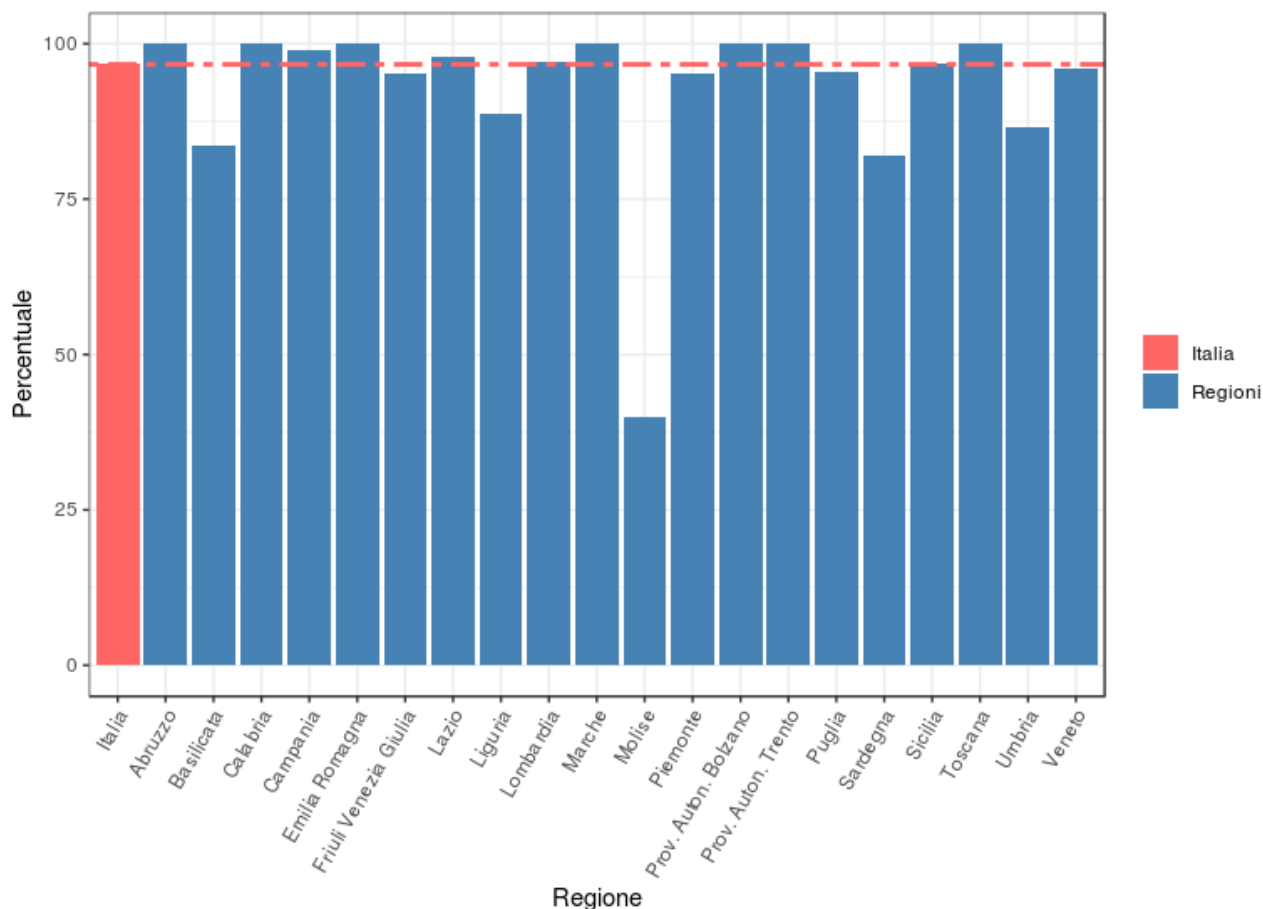
Nel grafico sopra riportato (Figura 19) sono visualizzate le distribuzioni regionali delle percentuali di mg rimborsabili rispetto al totale dei mg di Xtandi dispensati. Si noti che il MEA è stato chiuso diversi mesi prima del registro (il 22/4/2016), quindi le percentuali sopra visualizzate sono calcolate solamente sui trattamenti avviati prima della chiusura del MEA. La linea tratteggiata orizzontale rappresenta la percentuale di mg rimborsabili a livello nazionale, come da colonna mostrata nel lato sinistro della figura.

- Percentuale di mg rimborsabili: 11,4%;
- Percentuale di mg rimborsabili per trattamenti chiusi: 17,3%.
- Percentuale di confezioni rimborsabili effettivamente rimborsate: 96,6%

Essendo il MEA un cost sharing su una parte delle confezioni dispensate per i singoli trattamenti, si è scelto di presentare la quota rimborsabile di medicinale in termini di mg dispensati, perché in questo modo si può dare un'idea del recupero effettivo.

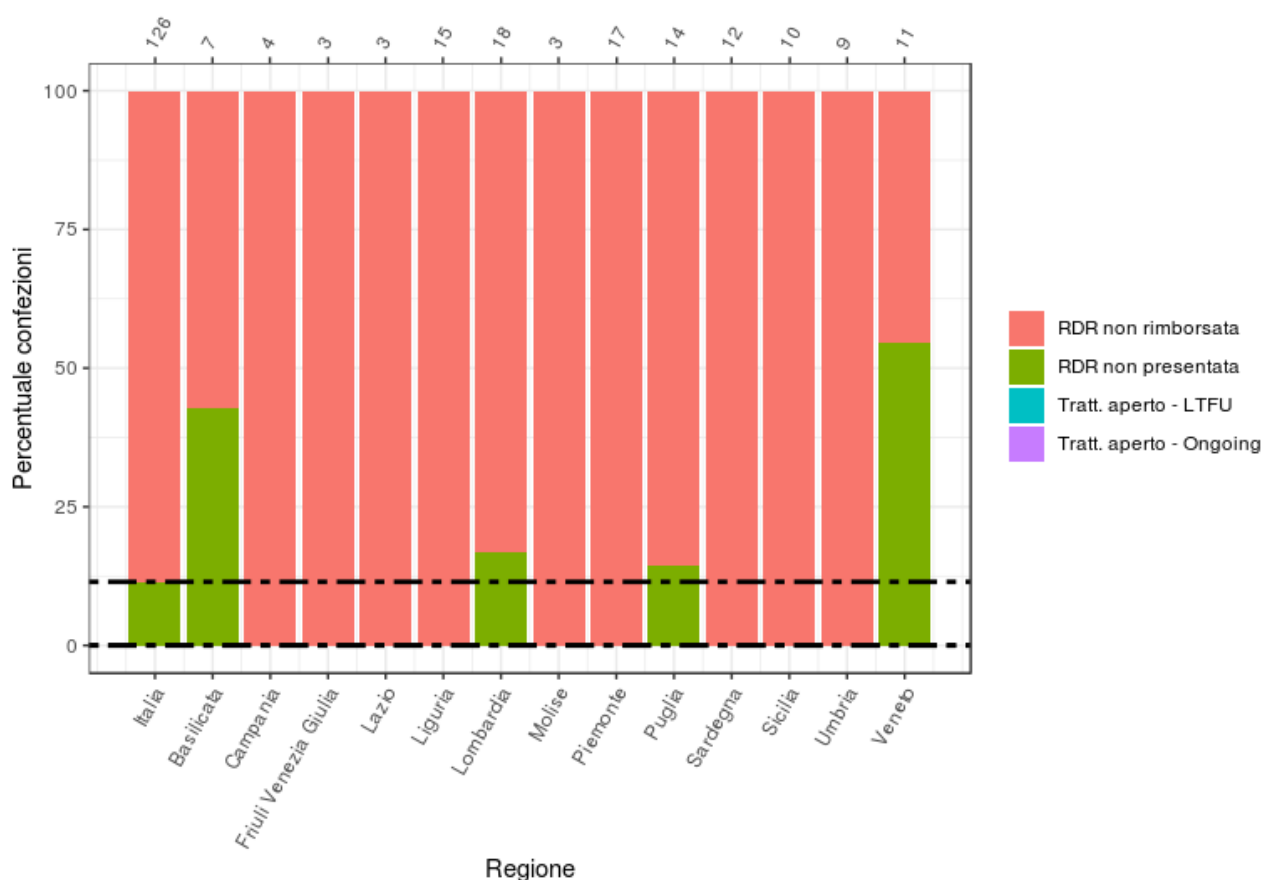
La percentuale di mg rimborsabili **per trattamenti chiusi** è calcolata come rapporto tra il totale dei mg rimborsabili sul totale dei mg erogati ai soli trattamenti con scheda di fine trattamento valorizzata.

Figura 20. Percentuale di confezioni rimborsate sul totale di rimborsabili per regione



Nel grafico sopra riportato (Figura 20) sono indicate le percentuali regionali delle confezioni rimborsabili secondo le specifiche del MEA, che hanno concluso l'iter amministrativo e sono state effettivamente rimborsate. Nella prima colonna, e nella linea orizzontale corrispondente, è riportata la percentuale nazionale. Si noti che, sebbene il cost sharing non necessiti obbligatoriamente della chiusura di un trattamento per definire "rimborsabili" le confezioni ad esso riferite che rientrano nella definizione prevista dall'accordo negoziale, per il registro oggetto di questo report la procedura di rimborso prevede di poter presentare una RDR solamente per le confezioni afferenti a trattamenti chiusi. Nel calcolo della percentuale di mg rimborsati rispetto ai rimborsabili, sono stati considerati anche quelli riferiti a trattamenti ongoing e stimati persi. La figura successiva mostra lo stato dell'iter amministrativo per le confezioni "rimborsabili" il cui rimborso non risulta erogato.

Figura 21. Distribuzione delle cause di mancato rimborso di confezioni rimborsabili per regione



Nella Figura 21 è riportata la distribuzione percentuale dei mancati rimborsi di confezioni rimborsabili, disaggregata a livello regionale. Nella prima colonna, e nelle linee orizzontali tratteggiate corrispondenti, sono riportate le percentuali a livello nazionale. Sopra le colonne è riportato il numero totale di confezioni rimborsabili non rimborsate per ogni regione. Come già accennato, tra le confezioni rimborsabili sono state incluse anche quelle afferenti a trattamenti per cui non è stata inserita una scheda di fine trattamento (e che dunque risultano aperti), per le quali non è tecnicamente possibile chiedere il rimborso. I trattamenti aperti sono stati divisi in Ongoing e Persi al follow-up. Le rimanenti cause di mancato rimborso dei trattamenti sono: trattamenti chiusi (con scheda di FT) ma non ancora inseriti dal farmacista in una RDR (RDR non presentata) e trattamenti inseriti dal farmacista in una RDR inviata all'Azienda Farmaceutica, che tuttavia risultano ancora non rimborsati (RDR non rimborsata).

Si specifica che il risultato mostrato da questa analisi riflette la situazione dei dati nel Registro alla data di estrazione dalla piattaforma (21/04/2020), pertanto potrebbero essere suscettibili di variazione in funzione di un eventuale inserimento temporalmente differito dei dati nella piattaforma dei registri, da parte degli utenti del registro (medici, farmacisti ed aziende farmaceutiche).