

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 3966 del 09/03/2020 BOLOGNA

Proposta: DPG/2020/4125 del 06/03/2020

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO GENNAIO 2020 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
sostituito in applicazione dell'art. 46 comma 2 della L.R. 43/01 nonché della nota NP/2020/15043 del 06/03/2020 dal Responsabile del SERVIZIO AMMINISTRAZIONE DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE, SOCIALE E SOCIO-SANITARIO, FABIO ROMBINI

Firmatario: FABIO ROMBINI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la deliberazione di Giunta regionale n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- la determinazione n. 19191 del 23 ottobre 2019 del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale di ulteriore aggiornamento e integrazione della determinazione n.14887/2018 ad oggetto "Nomina dei responsabili del procedimento del servizio assistenza territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della l.241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della l.r.32/1993";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";
- n. 909 del 5 giugno 2019 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco di cui all'art.36 della LR 20/2006;

Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Richiamate le Determinazioni del Direttore Generale cura della persona, salute e welfare:

- n. 4187 del 28/03/2018 "Nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020";
- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 1416 del 28/01/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 12 dicembre 2019;
- il 23 gennaio 2020 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestato che il sottoscritto dirigente non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

ALLEGATO A

DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 23 GENNAIO 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

INSERIMENTO IN PTR DI:

A10BK04 ERTUGLIFLOZIN - os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, geriatra) Piano terapeutico AIFA cartaceo, PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- come monoterapia in pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.
- in aggiunta ad altri medicinali usati per il trattamento del diabete".

A10BD23 ERTUGLIFLOZIN/METFORMINA - os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, geriatra) Piano terapeutico AIFA cartaceo, PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina da sola;
- in pazienti in trattamento con le dosi massime tollerate di metformina in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete;
- in pazienti già in trattamento con l'associazione ertugliflozin e metformina in compresse separate."

NON INSERIMENTO IN PTR DI:

A10BD24 ERTUGLIFLOZIN/SITAGLIPTIN - os, C RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, geriatra)

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 321 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DI SGLT2 E LORO ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ertugliflozin, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco nella formulazione monocomponente e in associazione precostituita con metformina. L'associazione precostituita con sitagliptin non è inserita in PTR in quanto classificata da AIFA in classe C. La prescrizione da parte dei Centri diabetologici deve avvenire mediante il "Piano terapeutico regionale per la prescrizione degli SGLT2 inibitori e loro associazioni precostituite nel trattamento del diabete mellito di tipo 2", elaborato a partire dal template AIFA, in modo da consentire ai clinici di selezionare i dosaggi da prescrivere per ogni singolo principio attivo presente nel Piano stesso. (Documento PTR n. 321*)

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ertugliflozin è la quarta molecola della classe delle gliflozine commercializzata.

La registrazione mediante procedura centralizzata si è basata su un ampio programma di studi che ne ha valutato l'efficacia ipoglicemizzante sia in monoterapia che in regimi di associazione (duplice terapia di associazione con metformina e triplice terapia di associazione con metformina e sitagliptin).

Negli studi gli effetti ottenuti in termini di: riduzione dei livelli di HbA1c, variazione del peso e della glicemia a digiuno, rispettivamente esito primario ed esiti secondari degli studi, sono risultati coerenti con quanto già osservato con le altre molecole della classe. Anche per quanto riguarda il profilo di sicurezza è risultato paragonabile a quello delle altre gliflozine.

AIFA ha coerentemente incluso il farmaco nel Piano terapeutico per la prescrizione delle gliflozine, che ne prevede la rimborsabilità nei pazienti adulti con diabete tipo 2 secondo i seguenti criteri:

- in monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- in associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- in associazione a sitagliptin, con o senza metformina (ertugliflozin e ertugliflozin/metformina).

L'associazione precostituita con il DPP IV inibitore sitagliptin non è rimborsata SSN e non è quindi prescrivibile con il Piano terapeutico per le gliflozine. Tale associazione inoltre non risulta attualmente in commercio.

C10AX13 EVOLOCUMAB - sc, A RRL (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (infarto del miocardio, ictus o arteriopatia periferica) per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- **in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,**
- **in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.”**

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce le modifiche al Registro web AIFA per la prescrizione di evolocumab conseguenti alla negoziazione AIFA della specifica indicazione ***“negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (infarto del miocardio, ictus o arteriopatia periferica) per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:***

- ***in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,***
- ***in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato”.***

L'indicazione già rimborsata viene così integrata (le integrazioni sono riportate in grassetto):

- pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote;
- in prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine **e/o all'ezetimibe;**
- in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe **oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli** oppure con dimostrata intolleranza alle statine **e/o all'ezetimibe.**

G04BD08 SOLIFENACINA - os, A/87 RR

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Trattamento sintomatico dell’incontinenza da urgenza e/o aumento della frequenza urinaria e dell’urgenza che possono verificarsi in pazienti con sindrome della vescica iperattiva”.

NON INSERIMENTO IN PTR

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. 238 del 10/10/2019, l’Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha pubblicato la determina di aggiornamento della Nota 87 che attualmente prevede la possibilità di prescrivere a carico del SSN per il trattamento della incontinenza urinaria da urgenza, correlata a patologie del SNC, oltre al principio attivo ossibutinina, anche tolterodina e solifenacina (per le confezioni negoziate ai fini della rimborsabilità). Tenuto conto che i tre principi attivi appartengono alla stessa classe (farmaci antimuscarinici) e che non sono disponibili studi di confronto diretto che ne stabiliscano un diverso profilo di efficacia e sicurezza, e da ultimo che attualmente ossibutinina ha il prezzo più favorevole, la CRF decide di non inserire in PTR tolterodina e solifenacina. L’inserimento di tali farmaci potrà essere riconsiderato in caso di richiesta proveniente dalle Commissioni del farmaco di AV.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 229 “ANTIVIRALI DIRETTI NELLA TERAPIA DELL’EPATITE C CRONICA. DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DELLE STRATEGIE TERAPEUTICHE DA APPLICARE SUL BREVE TERMINE”**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF approva l’aggiornamento del Documento PTR n. 229 “Antivirali diretti nella terapia dell’epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine” che recepisce le modifiche intervenute ai Registri AIFA dei DAA ed in particolare:

- l’introduzione del criterio 12: “Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti che non possono accedere alla biopsia epatica e/o al fibroscan per motivi socio-assistenziali”. Per questo criterio è possibile utilizzare punteggi clinico-laboratoristici quali l’APRI (AST to Platelet Ratio Index) o il Fib-4 (Fibrosis 4 Score) per la valutazione preliminare della compromissione epatica (cirrosi/non cirrosi);
- la modifica del criterio 10 “Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico” in “Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico”.

J05AF13 TENOFOVIR ALAFENAMIDE - os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: internista, infettivologo, gastroenterologo), Piano terapeutico AIFA cartaceo, PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’epatite B cronica in adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg)”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 322 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI TENOFOVIR ALAFENAMIDE NEL TRATTAMENTO DELL’EPATITE B CRONICA”.**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tenofovir alafenamide fumarato (TAF), ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR. La prescrizione deve avvenire attraverso il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di tenofovir alafenamide nel trattamento dell’epatite B cronica”, elaborato a partire dal template cartaceo AIFA, in modo da definire in modo puntuale la casistica dei pazienti candidati al trattamento con il farmaco. (Documento PTR n. 322*)

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’obiettivo principale della terapia antivirale dell’epatite B cronica è quello di indurre la soppressione dell’HBV DNA a lungo termine.

Secondo le raccomandazioni riportate nelle LG EASL 2017:

- l'indicazione al trattamento antivirale va posta tenendo conto di:

- carica virale
- livelli sierici della ALT
- gravità dell'epatopatia

- gli analoghi nucleos(t)idici (NA) ad alta barriera genetica [tenofovir, come disoproxil fumarato (TDF) o alafenamide fumarato (TAF) o entecavir] in monoterapia rappresentano i farmaci di scelta per il trattamento a lungo termine dell'epatite B cronica.

Sempre secondo quanto raccomandato nelle LG EASL 2017, nei pazienti che presentano deterioramento della funzione renale o valori bassi di filtrato (eGFR) e/o osteopenia/osteoporosi, soprattutto se con età avanzata, nella scelta della terapia antivirale occorre tenere in considerazione la presenza di tali condizioni. In tali categorie di pazienti, entecavir e TAF sono considerati le opzioni di scelta, ed in particolare il TAF nei pazienti già esposti a lamivudina.

Nel definire il Piano terapeutico per la prescrizione di TAF nel trattamento dell'epatite cronica B AIFA ha ripreso i criteri individuati dalle LG EASL tuttavia la CRF ha osservato che la trasferibilità dei risultati degli studi registrativi principali, gli unici attualmente pubblicati in esteso, alla popolazione di pazienti individuati dal Piano AIFA è limitata. Infatti, entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti prevalentemente *naïve* (20-30% erano già stati trattati con antivirali; fino ad un massimo del 7% già esposti al TDF e fino ad un massimo del 23% a entecavir o lamivudina), più giovani (età media 45-48 anni); inoltre, né la presenza di malattia ossea o di alterazioni della funzione renale rappresentavano fattori di stratificazione.

E' in corso un RCT di switch in cui efficacia e sicurezza di TAF vs TDF sono stati valutati sia complessivamente sia nel sottogruppo di pazienti che presentavano almeno 1 fattore di rischio per TDF (es. età > 60 anni, presenza di malattia ossea, alterazioni della funzione renale, comorbidità); di questo studio è conclusa la fase randomizzata i cui risultati però sono disponibili attualmente esclusivamente come abstract congressuale. Pertanto, per poterli valutare occorrerà attenderne la pubblicazione in esteso.

Tenuto conto di quanto sopra riportato e delle prove di efficacia disponibili la CRF ha osservato che:

- il Piano terapeutico cartaceo AIFA individua le condizioni in cui i pazienti già in trattamento con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ed esposti precedentemente ad un NA possono essere trattati in ambito SSN con TAF, in accordo con la tabella di sintesi riportata nelle LG EASL;
- rispetto agli scenari individuati, la CRF ritiene che:
 - l'età > 60 anni non rappresenti di per sé un elemento su cui basare unicamente lo switch da TDF a TAF, ma che lo switch debba essere valutato caso per caso, sulla base del quadro clinico del paziente;
 - nella "malattia ossea" siano esemplificate le principali condizioni in cui può essere preso in considerazione lo switch da TDF a TAF. Pertanto, ritiene che il Piano debba essere integrato consentendo così al clinico di indicare eventuali altre patologie a carico dell'osso non ricomprese attualmente nel PT AIFA;
 - per quanto riguarda le "alterazioni renali", che:
 - i criteri di eGFR < 60 ml/min/1,73 mq + albuminuria > 30 mg (da leggere 30 mg/24 h) oppure UP/C (urine protein/creatinine) > 50mg/mmol debbano essere considerati insieme, poichè entrambi definiscono una Malattia Renale Cronica a rischio di progressione;
 - il termine emodialisi vada sostituito con "dialisi", in modo da ricomprendere anche i pazienti in dialisi peritoneale. Infatti, indipendentemente dal tipo, i pazienti che necessitano di dialisi hanno comunque un rischio aumentato di danno osseo conseguente alla perdita della funzione renale.

Pertanto, la Commissione ha elaborato, a partire dal template AIFA, un Piano terapeutico regionale che fornisce una serie di commenti alle definizioni dei setting in cui è possibile la prescrizione del TAF.

NON INSERIMENTO IN PTR DI:

L01AA05 CLORMETINA – loc, C RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, dermatologo, internista).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova formulazione a base di clormetina gel per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T tipo Micosi fungoide (CTCL-tipo MF) in pazienti adulti, attualmente classificata da AIFA in classe C RRL (oncologo, ematologo, dermatologo, internista).

Sulla base delle seguenti considerazioni:

- la formulazione ad uso topico è raccomandata dalle LG europee EORTC (*Trautinger F 2017*) come prima linea di trattamento negli Stadi IA, IB, IIA insieme alla PUVA terapia (terapia mirata ma poco tollerata);
- non sono disponibili alternative terapeutiche ad uso topico che presentino prove di efficacia e sicurezza in tale ambito;
- il farmaco, ha recentemente cambiato Titolare AIC e concessionario per la vendita in Italia e la nuova Ditta ha dichiarato l'intenzione di negoziarne la rimborsabilità SSN con AIFA

la CRF ritiene che, in attesa di una diversa classificazione del regime di rimborsabilità da parte di AIFA, sia opportuno attendere per inserire questo farmaco in PTR. La CRF ha incaricato la propria Segreteria di attivarsi al fine di individuare un percorso regionale per la presa in carico dei pazienti con Micosi fungoide agli stadi iniziali, che tenga conto delle Raccomandazioni delle LG rispetto al trattamento topico e che individui un unico Centro regionale per la prescrizione, in considerazione della rarità della patologia e delle peculiarità del trattamento e della necessità di un follow up in tempi ravvicinati dei pazienti al fine di verificarne efficacia e tollerabilità.

A tal fine la CRF propone che attraverso la propria Segreteria venga effettuata una stima del numero dei pazienti candidabili al trattamento topico e che venga contattata, tramite Intercent-ER, la Ditta produttrice della formulazione in gel di clormetina per conoscere il prezzo di cessione alle Aziende sanitarie della RER.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La clormetina, agente alchilante che inibisce la proliferazione cellulare, è utilizzata per via sistemica sin dal 1946 per il trattamento delle malattie linfoproliferative. In formulazione galenica ad uso topico è indicata come prima linea di terapia negli stadi iniziali della micosi fungoide dalle principali LG ematologiche (ESMO 2018, EORTC 2017, NCCN 2017). Nelle fasi iniziali della malattia circa il 70% dei pazienti non riceve una terapia e rimane in una fase di osservazione. Quando indicati, i trattamenti disponibili sono rappresentati dalla fototerapia (UVB a banda stretta e foto/chemioterapia PUVA) - terapia mirata, ma poco tollerata - e per i pazienti con controindicazioni o risposta inadeguata alla fototerapia e non candidabili a chemioterapia sistemica vengono utilizzati corticosteroidi topici ad alta potenza sulla base di un unico studio non controllato.

La registrazione in Europa (EMA) di questa nuova formulazione topica in gel si basa sui risultati di un RCT in cieco nel quale un trattamento di 12 mesi con clormetina 0,02% in formulazione gel ha dimostrato di essere non inferiore rispetto al trattamento con clormetina 0,02% in formulazione unguento, in 260 pazienti con MF stadio IA, IB o IIA (T2N1M0B0) senza storia di progressione di malattia oltre lo stadio IIA ed almeno un precedente trattamento - steroide topico o fototerapia - nel ridurre la gravità e l'estensione dell'area di superficie coinvolta dalle lesioni (*Lessin RM, JAMA 2013*). Circa due terzi dei pazienti arruolati ha completato i 12 mesi di studio e le cause più frequenti di interruzione del trattamento sono state la tossicità [16%] pazienti nel gruppo clormetina gel e [12%] pazienti nel gruppo clormetina unguento. Oltre il 50% dei pazienti in entrambi i gruppi ha manifestato eventi avversi correlati alla cute (dermatite da contatto più comunemente su base irritativa).

L01XC18 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP REGISTRO AIFA WEB BASED.

NUOVA INDICAZIONE RIMBORSATA: “in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK nei pazienti con *tumour proportion score* (TPS) <50% (PD-L1 <50%)”..” **INNOVATIVITA’ TERAPEUTICA.**

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO riguardo ai Farmaci per l’indicazione rimborsata (come da registro AIFA) per il tumore del polmone (NSCLC) non squamoso metastatico in 1° Linea di terapia nei pazienti con *tumour proportion score* (TPS) <50% (PD-L1 <50%) di seguito riportate. Viene inserita, di conseguenza, in PTR l’estensione di indicazioni di pembrolizumab “in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK.”

Trattamento: pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino nelle modalità previste da RCP

Raccomandazione:

“Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), non squamoso metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con *tumour proportion score* (TPS) <50% (PD-L1 <50%), non positivo per mutazioni di EGFR o ALK, **pembrolizumab** in associazione a **pemetrexed e chemioterapia a base di platino**, in 1° linea di terapia, **deve essere utilizzato.**”

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

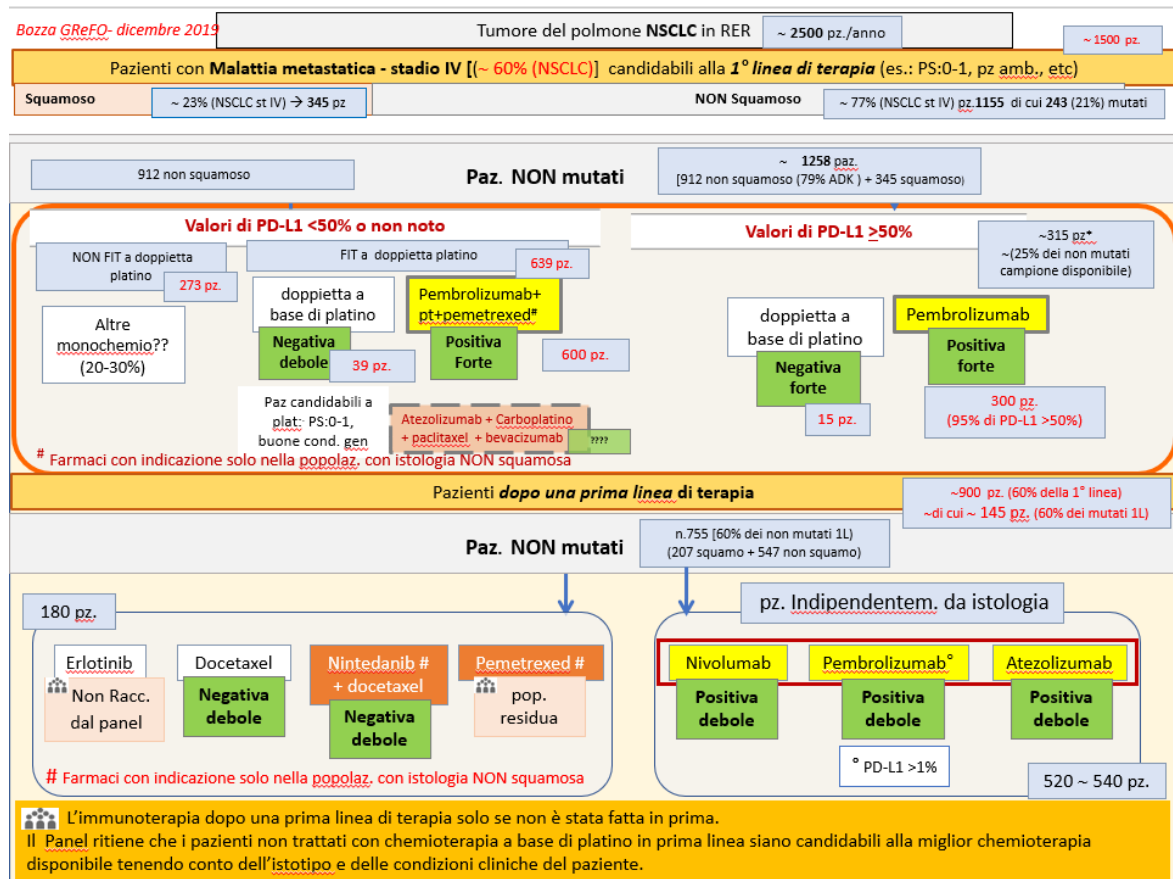
Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

Raccomandazione:

“Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con *tumour proportion score* (TPS) <50% (PD-L1 <50%), non positivo per mutazione di EGFR o per ALK, la **doppietta chemioterapica a base di platino**, in 1° linea di terapia, NON dovrebbe essere utilizzata”

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia di pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino (pt) e della doppietta chemioterapica a base di platino nel trattamento del NSCLC non squamoso metastatico in 1° Linea di terapia nei pazienti con tumour proportion score (TPS) <50% (PD-L1 <50%)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

Il panel GReFO rispetto all'utilizzo in generale (a prescindere dal valore di PD-L1) di pemetrexed e chemioterapia a base di platino in associazione a pembrolizumab (come previsto in RCP) ha condiviso il seguente commento:

Rispetto allo scenario clinico caratterizzato da pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, non squamoso, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥50%, non positivo per mutazioni di EGFR o ALK, il gruppo di lavoro considera che si possa valutare l'utilizzo di pembrolizumab in associazione con pemetrexed e a chemioterapia a base di platino, caso per caso, **in pazienti fit per la chemioterapia**, quando sono presenti un elevato **carico di malattia** e **caratteristiche cliniche di aggressività** della neoplasia.

Il singolo caso dovrà essere proposto per autorizzazione alle Commissioni del Farmaco di Area Vasta/NOP.

Il commento del panel deriva dalle seguenti considerazioni:

I dati disponibili dello studio registrativo [studio KeyNote (KN) – 189] hanno dimostrato un vantaggio, in termini di OS, a favore di **pembrolizumab + pemetrexed e chemioterapia a base di platino** rispetto al solo pemetrexed e chemioterapia a base di platino, sull'intera popolazione studiata (tutti i valori di PD-L1) [dato pubblicato: a 12 mesi mediana di OS non raggiunta, delta % OS: +19,8% per pembro+chemio ; esistono poi dati di follow-up a 18 mesi pubblicati solo in forma di abstract in cui sembra che la mediana di OS sia raggiunta con un delta di 11 mesi] e anche nel sottogruppo di pazienti con PD-L1≥50% (sebbene questo non fosse un sottogruppo definito a priori e il cut off di PD-L1 del 50% non era criterio di stratificazione della randomizzazione e non fosse presente un braccio di confronto con pembrolizumab in monoterapia) [dato pubblicato: a 12 mesi mediana di OS non raggiunta, delta % OS:15%].

Le curve di sopravvivenza, degli RCT disponibili su **pembrolizumab in monoterapia**, in 1°Linea, nei pazienti con NSCLC e PD-L1 $\geq$ 50%, rispetto all'Overall Survival mostrano un incrocio nella fase iniziale del trattamento (3-6 mesi) (KN-024; KN-042) evidenziando un potenziale vantaggio della chemioterapia rispetto a pembrolizumab in tale periodo. Tale fenomeno non è altrettanto evidente nello studio di pembrolizumab in associazione a chemioterapia, pur con tutti i limiti dei confronti indiretti. Ciò potrebbe essere espressione della difficoltà nell'identificare i pazienti che rispondono meglio all'immunoterapia, ma anche del tempo necessario all'immunoterapia per raggiungere l'effetto terapeutico, in particolare nei pazienti con alto carico di malattia o malattia più aggressiva.

Una recente analisi di real world evidence, condotta sui dati regionali in Emilia-Romagna su trattamenti eseguiti nel periodo luglio 2017-agosto 2019 su una coorte di 320 pazienti, sull'utilizzo di pembrolizumab in monoterapia in prima linea del NSCLC, ha confermato l'andamento di pembrolizumab descritto in letteratura nei primi mesi di terapia. L'analisi ha, infatti, mostrato un tasso di interruzione di pembrolizumab del 49% entro 3 mesi dall'inizio della terapia e il 50% dei pazienti che ha interrotto la terapia ha avuto una mediana di trattamento con pembrolizumab di 1,4 mesi, a fronte di un tasso di sopravvivenza a 2 anni del 58% per l'intera coorte. Ciò sembra suggerire la necessità di definire criteri più stringenti per l'individuazione dei pazienti candidabili al trattamento.

L01XC17 NIVOLUMAB – ev, H OSP REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa.” **INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.**

L01XC18 PEMBROLIZUMAB - ev, H OSP REGISTRO AIFA WEB BASED

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III Stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa”. **INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.**

L01XE23 DABRAFENIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED**L01XE25 TRAMETINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Dabrafenib in associazione con trametinib è indicato nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600, dopo resezione completa.”. **INNOVATIVITA' TERAPEUTICA**

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO riguardo ai farmaci per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma, dopo resezione completa di seguito riportate, che entrano a far parte integrante del PTR.

Per dabrafenib/trametinib e per nivolumab, superano quelle precedentemente approvate.

A) Pazienti in stadio III resecato, BRAF mutati

Trattamento: dabrafenib + trametinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato, con mutazione di BRAF, il trattamento in adiuvante con dabrafenib in associazione a trametinib potrebbe essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: Nivolumab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa, con mutazione di BRAF, il trattamento in adiuvante con nivolumab potrebbe essere utilizzato”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: Pembrolizumab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa con mutazione di BRAF, **pembrolizumab**, in adiuvante, potrebbe essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

B) Pazienti in stadio III resecato, BRAF NON mutati e/o in stadio IV NED, BRAF NON mutati/mutati**Trattamento: Nivolumab****Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato non mutato e nei pazienti in stadio IV NED (*No Evidence of Disease*), mutato e non mutato, il trattamento in adiuvante con **nivolumab** potrebbe essere utilizzato”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

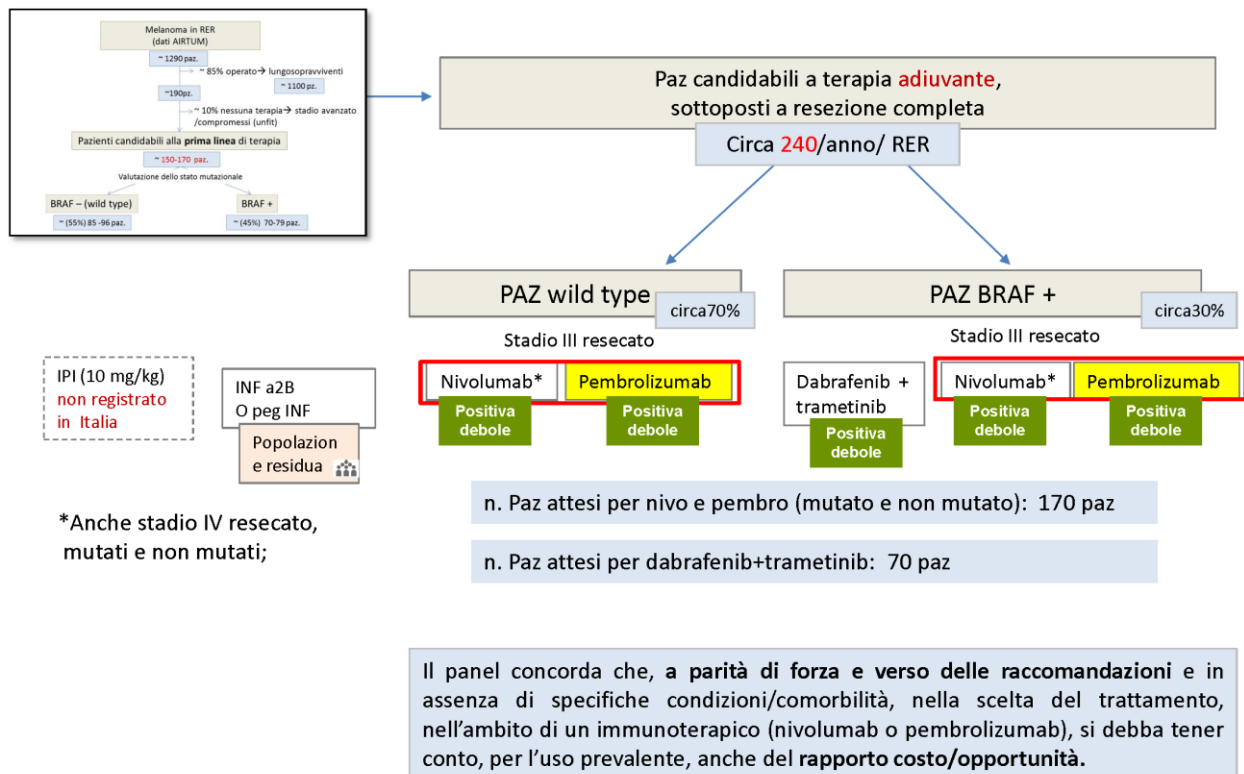
Trattamento: Pembrolizumab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato non mutato il trattamento in adiuvante con **pembrolizumab** potrebbe essere utilizzato”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Il panel concorda che, **a parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento, nell’ambito di un immunoterapico (nivolumab o pembrolizumab), si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

Figura3. flow chart per la definizione del posto in terapia di nivolumab, pembrolizumab e dell'associazione di dabrafenib e trametinib nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma, dopo resezione completa. Pazienti in stadio III resecato, BRAF mutati. Pazienti in stadio III resecato, BRAF NON mutati o in stadio VI NED BRAF NON mutati/mutati.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

Indicatori di uso atteso: in via di definizione per entrambe le raccomandazioni.

L01XE04 SUNITINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista, endocrinologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico (MRCC) negli adulti.”

L01XE26 CABOZANTINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo, internista).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: “trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato in adulti naïve al trattamento a rischio “*intermediate o poor*””.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO riguardo ai farmaci per il trattamento del tumore renale avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida (prognosi intermedia-sfavorevole) non precedentemente sottoposto a terapia.

L'indicazione viene inserita in PTR con le relative raccomandazioni di seguito riportate:

Trattamento: cabozantinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia, **cabozantinib** può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

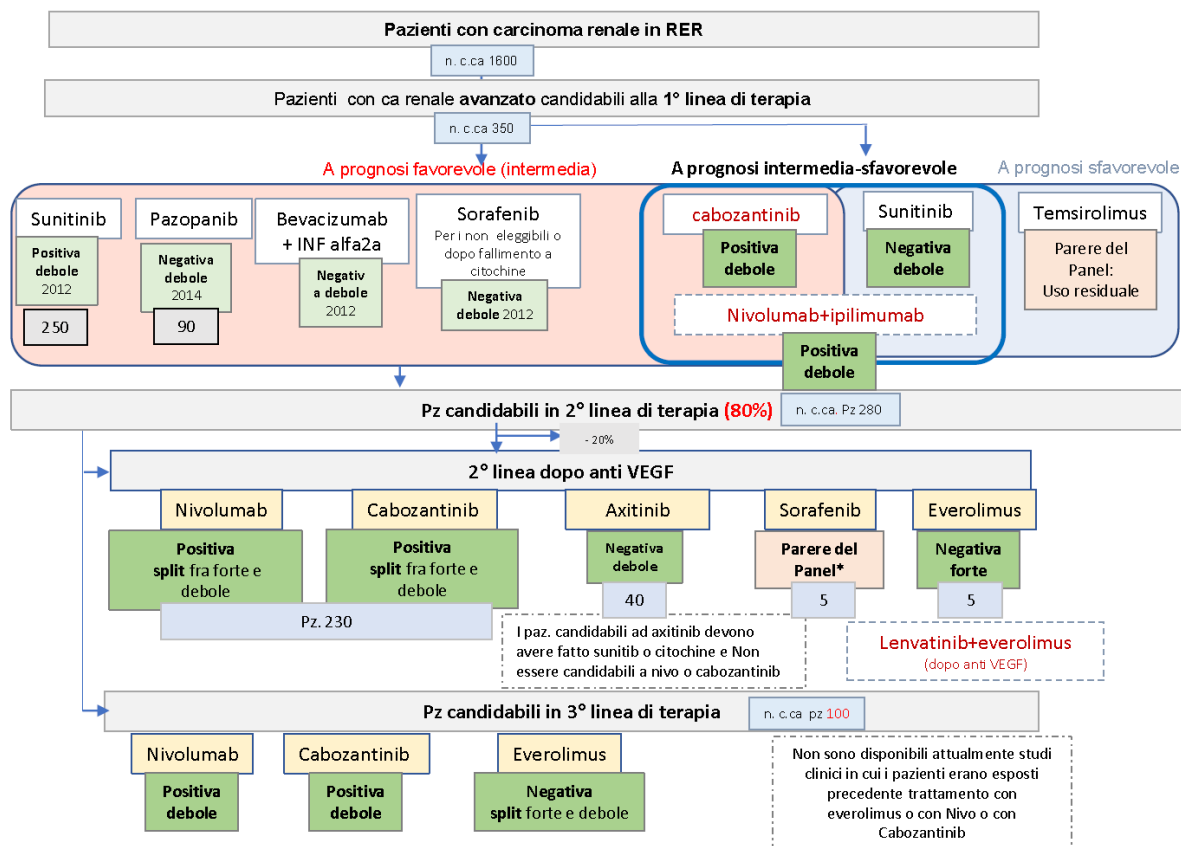
Trattamento: sunitinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia, **sunitinib** non dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia di cabozantinib e sunitinib nel trattamento del tumore renale, avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida (prognosi intermedia-sfavorevole) non precedentemente sottoposto a terapia.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

Indicatori di uso atteso: in via di definizione per entrambe le raccomandazioni.

N02BG10 DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO/CANNABIDILOLO – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: neurologo), Scheda di prescrizione cartacea AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N.323 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DELL’ASSOCIAZIONE Δ9-TETRAIDROCANNABINOLO E CANNABIDILOLO (SATIVEX®)”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella GU n. 283 del 3 dicembre 2019 è stata pubblicata la scheda di prescrizione cartacea di Sativex® che sostituisce il precedente registro web.

Rimangono invariati:

- i criteri di eleggibilità al trattamento: spasticità moderata/grave (punteggio NRS 4-10) correlata a sclerosi multipla che non ha risposto in modo adeguato ad altri antispastici;
- i criteri per la sua prosecuzione: miglioramento, misurato come riduzione di almeno il 20% del punteggio NRS dopo 4 settimane di trattamento;
- la periodicità delle rivalutazioni nel follow up per i pazienti che continuano il trattamento dopo le prime 4 settimane: seconda rivalutazione dopo 14 settimane dall'inizio del trattamento e successive rivalutazioni ogni 6 mesi.

La CRF ha inserito Sativex® in PTR a luglio 2013 definendo:

- criteri di eleggibilità più restrittivi rispetto al registro AIFA, in particolare per quanto riguarda il punteggio NRS che ai fini del trattamento doveva essere ≥ 5 (media di 6 misurazioni effettuate in un periodo di 7 giorni);
- il seguente criterio ai fini della valutazione della risposta: ottenimento e mantenimento di una riduzione del 30% del punteggio NRS relativo alla spasticità.
- l'erogazione diretta nei punti di distribuzione delle Farmacie Ospedaliere in quanto dotati di registro di carico e scarico degli stupefacenti: il farmaco è uno stupefacente con regime di distribuzione H (Tabella medicinali sez.B di cui al DPR 309/90 e succ. mod.) e pertanto la distribuzione richiede la registrazione nel registro stupefacenti.

La CRF, dopo aver rivalutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il farmaco decide di:

- confermare il criterio di eleggibilità definito all'atto dell'inserimento in PTR;
- allineare il criterio di risposta ai fini della prosecuzione del trattamento a quello attualmente previsto dalla scheda di prescrizione AIFA (riduzione di almeno il 20% del punteggio NRS)
- sostituire la "Scheda di follow-up per la prescrizione dell'associazione $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo e cannabidiolo (Sativex®)", allegata al Documento PTR N. 184, con il Documento PTR N. 323* "Scheda regionale per la prescrizione dell'associazione $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo e cannabidiolo (Sativex®)", elaborata a partire dalla Scheda AIFA al fine di tenere conto delle decisioni assunte;
- mantenere le attuali modalità di erogazione diretta, prevedendo tuttavia un percorso per cui nel periodo di validità della Scheda di prescrizione cartacea, che funge da piano terapeutico regionale, le singole prescrizioni del farmaco (mediante ricetta cartacea), necessarie ai fini dello scarico al momento della erogazione nel registro stupefacenti, possano essere affidate al MMG, in modo da evitare al paziente di dover ricorrere mensilmente, nella continuità della terapia, alla prescrizione del neurologo.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 218 "PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI OMALIZUMAB"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di aggiornare il Piano terapeutico regionale per la prescrizione di omalizumab (Documento PTR n. 218*) eliminando la frase *"la somministrazione deve essere effettuata esclusivamente da un operatore sanitario"* in quanto l'RCP attualmente in vigore per il farmaco prevede che *"se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di omalizumab o ricevere l'iniezione da parte di un persona che si prende cura di loro"*.

Conferma la modalità di erogazione attraverso la distribuzione diretta da parte delle Aziende sanitarie, sulla base della prescrizione da parte degli specialisti pneumologo, allergologo, immunologo effettuata mediante il Piano terapeutico regionale.

I documenti PTR n. 218, 229*, 321*, 322*, 323*, sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*