

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 8533 del 05/05/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/8994 del 05/05/2022

Struttura proponente: SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2022 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE.

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA

Firmatario: MAURIZIA ROLLI in qualità di Responsabile di settore

Responsabile del procedimento: Maurizia Rolli

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate 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. 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 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 22770 del 18/12/2020 "Proroga della Commissione Regionale del Farmaco fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da COVID-19";
- 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. 5109 del 18/03/2022, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 16 dicembre 2021 e 20 gennaio 2022, integrate da decisioni urgenti condivise in data 11 febbraio 2022;
- il 17 febbraio 2022 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nella riunione di cui al capoverso precedente 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 duecentocinquanta 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;

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;

- il D.Lgs 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.ii.;

- la determinazione del RPCT della Giunta regionale n. 2335/2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal d.lgs. n. 33/2013-Anno 2022";

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 111 del 31 gennaio 2022 recante "Approvazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione e della trasparenza 2022-2024, di transizione al Piano integrato di attività e organizzazione di cui all'art. 6 del D.L.N.80/2021";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;

- n. 771 del 24/05/2021 che conferisce fino al 31/05/2024 l'incarico di Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT) per le strutture della Giunta della Regione Emilia-Romagna e degli Istituti e Agenzie regionali, di cui all'art. 1 comma 3 bis, lett. b) della L.R. n. 43 del 2001;

- n. 324 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'Ente e gestione del personale";

- n. 325 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale" delibere riorganizzazione;

- n. 426/2022 "Riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia";

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 6229 del 31/03/2022 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Settore Assistenza Ospedaliera della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Attestato che la sottoscritta 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 duecentocinquanta 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 dell'art. 7 bis comma 3 del D. Lgs. 33/2013, così come previsto dalla Determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Maurizia Rolli

ALLEGATO A

DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 17 FEBBRAIO 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR

RECEPIMENTO DELLA NOTA AIFA 100 "RELATIVA ALLA PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DEL SGLT2, DEGLI AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1, DEGLI INIBITORI DEL DPP4 E LORO ASSOCIAZIONI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2".

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 255 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INSULINA DEGLUDEC".

ELIMINAZIONE DAL PTR DEI DOCUMENTI PTR N. 230 "PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI INIBITORI DPP-4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 2" E 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 ha recepito la Nota AIFA 100 "relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2". Tenuto conto delle modifiche apportate al regime di fornitura dei principi attivi appartenenti alle classi ricomprese nella Nota, ovvero del passaggio dal regime RRL con Piano terapeutico al regime RR/Nota 100 con eliminazione del Piano terapeutico ed istituzione della Scheda di valutazione e prescrizione, la CRF ha deciso di:

- eliminare dal PTR i documenti n. 230 "Piano Terapeutico per la prescrizione di inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2" e n. 321 "Piano Terapeutico regionale per la prescrizione degli Inibitori di SGLT2 e loro associazioni precostituite nel trattamento del diabete mellito di tipo 2";
- mantenere il documento n. 255* "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di insulina degludec e insulina degludec/liraglutide", opportunamente modificato per la sola prescrizione di insulina degludec.

Infine, rispetto alla possibilità di associare fra loro principi attivi delle classi ricomprese nella Nota per i quali non è disponibile in commercio l'associazione precostituita, la CRF ritiene che sia possibile ove tali associazioni avvengano nell'ambito delle classi per le quali la Nota prevede la possibilità di associazione da parte degli specialisti dei Centri diabetologici, e cioè SGLT2 inibitori + GLP-1 RA e SGLT2 inibitori + DPP4 inibitori. L'associazione GLP-1 RA + DPP4 inibitori non è, invece, prevista dalla Nota 100 tenuto conto sia dell'assenza di studi che di presupposti farmacologici.

Infine, la CRF sottolinea l'importanza di un'accurata anamnesi farmacologica ogni qual volta dapagliflozin viene prescritto per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico con ridotta frazione di eiezione ad un paziente con diabete di tipo 2, al fine di evitare il rischio di co-prescrizione con un altro SGLT2 inibitore qualora già presente nel regime ipoglicemizzante del paziente e di ridurre il rischio di ipoglicemie qualora il farmaco venga associato ad altri ipoglicemizzanti che possono comportare un aumento di tale rischio (es. insulina, sulfaniluree). Si auspica, a tal fine, una stretta collaborazione tra gli specialisti diabetologi e cardiologi coinvolti nella prescrizione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella G.U. n. 19 del 25.01.2022 è stata pubblicata la Determina di istituzione della Nota AIFA 100 "relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2".

La Nota 100, come peraltro le altre Note recentemente pubblicate da AIFA, non si propone solo di definire la rimborsabilità dei farmaci, ma è stata pensata come un documento di indirizzo che consenta di individuare la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente in rapporto alle sue caratteristiche, al quadro clinico generale e ai fattori di rischio che presenta.

La metformina è confermata come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito tipo 2, a meno di controindicazioni o intolleranza.

La prescrizione di SGLT2-inibitori (SGLT2i.), GLP1-RA e DPP4-inibitori (DPP4i.), in associazione o in sostituzione di altri farmaci, è prevista qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di emoglobina glicata (HbA1c).

La Nota 100 fornisce, inoltre, indicazioni preferenziali di utilizzo tra SGLT2i., GLP1-RA e DPP4i. nel paziente con malattia cardiovascolare (prevenzione secondaria) o ad alto rischio di malattia cardiovascolare (prevenzione primaria) o con malattia renale cronica.

Dal punto di vista della prescrizione, la Nota consente al MMG di prescrivere le opportune terapie necessarie a gestire il trattamento del diabete, anche in una fase di controllo non ottimale, e di considerare la necessità di una eventuale valutazione da parte dello specialista.

Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza degli specialisti che operano nei Centri diabetologici individuati dalle Regioni, in quanto tale prescrizione necessita di una valutazione più complessa e quindi di stretta competenza dei Centri dedicati.

La prescrizione da parte dello specialista e del Medico di Medicina Generale dei farmaci inseriti in Nota 100 è associata alla compilazione di una Scheda di valutazione e prescrizione, allegata alla Nota e disponibile attualmente in modalità cartacea come pdf editabile, in attesa dell'informatizzazione sul Sistema TS.

La scheda di valutazione e prescrizione è disponibile in due versioni:

- 1) scheda di prima prescrizione, da compilare nel caso di un paziente che inizia il trattamento con uno dei farmaci in Nota. La durata massima è di 6 mesi;
- 2) scheda di rinnovo della prescrizione, da compilare nel caso di un paziente già in trattamento con uno dei farmaci in Nota sia in caso di prosecuzione della terapia con lo stesso che di sostituzione con un altro farmaco in Nota. La durata massima è di 12 mesi.

Con l'introduzione della Nota 100, la classificazione dei farmaci utilizzati nella terapia del diabete mellito di tipo 2 in base ai rispettivi regimi di fornitura subisce le seguenti modifiche:

- la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i con altri principi attivi non in Nota (ad esempio metformina o insulina) passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;

La prescrizione delle associazioni di SGLT2i e DPP4i rimane in A/RRL (compilazione a carico di centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo, geriatra).

La Nota ed i suoi allegati sono pubblicati al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/nota-100>.

C02KX05 RIOCIGUAT – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiocirurgo, cardiologo, pneumologo, reumatologo), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA, PHT.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

“Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH): trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (CF) OMS da II a III affetti da

- CTEPH inoperabile,
 - CTEPH persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico,
- per migliorare la capacità di esercizio fisico.**

Ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH): come monoterapia o in associazione con antagonisti del recettore dell'endotelina, per il trattamento di pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) con classe funzionale (CF) OMS da II a III per migliorare la capacità di esercizio fisico. L'efficacia è stata evidenziata in pazienti affetti da PAH idiopatica o ereditaria oppure PAH associata a patologie del tessuto connettivo.”

DECISIONE DELLA CRF

Nella GU n. 227 del 22.09.2021 è stata pubblicata la determina di rinegoziazione di riociguat per entrambe le indicazioni terapeutiche:

- “- *Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH): riociguat è indicato per il trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (CF) OMS da II a III affetti da:***

- CTEPH inoperabile,
- CTEPH persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico, per migliorare la capacità di esercizio fisico.

- **Ipertensione arteriosa polmonare** (*pulmonary arterial hypertension, PAH*): *riociguat, come monoterapia o in associazione con antagonisti del recettore dell'endotelina, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) con classe funzionale (CF) OMS da II a III per migliorare la capacità di esercizio fisico. L'efficacia è stata evidenziata in pazienti affetti da PAH idiopatica o ereditaria oppure PAH associata a patologie del tessuto connettivo*".

Con la stessa determina è avvenuta la chiusura dei registri di monitoraggio web based AIFA ed è stato istituito un unico Piano terapeutico cartaceo per entrambe le indicazioni.

La CRF ha recepito il PT cartaceo AIFA ed inserito in PTR l'indicazione nel trattamento della PAH nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte di un Gruppo di lavoro regionale sulla PAH.

J05AX23 IBALIZUMAB – ev, H OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione a uno o ad altri antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di ibalizumab per l'uso "in associazione a uno o ad altri antiretrovirali, per il — trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo".

Poiché sulla base dei più recenti dati di letteratura in Italia si stima una prevalenza di pazienti con infezione da HIV-1 con resistenza genotipica o fenotipica alle principali classi di farmaci che compongono la ART fino all'1,8%, è possibile considerare che l'uso nella pratica clinica riguardi una minoranza di pazienti attualmente trattati per infezione da HIV-1.

La CRF propone pertanto un monitoraggio dell'uso del farmaco su base semestrale o annuale, in modo da valutarne l'andamento prescrittivo e l'uso appropriato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La resistenza agli antivirali comunemente impiegati nei regimi ART per la terapia dell'infezione da HIV-1 ne comporta il fallimento.

La valutazione del pattern delle resistenze viene effettuata mediante:

- test in vitro in grado di individuare mutazioni genomiche associate alla resistenza. Si definisce resistenza genotipica il riscontro di almeno 1 mutazione maggiore associata a resistenza nell'ambito di ciascuna classe di farmaci antiretrovirali utilizzati nella ART (genotypic resistance testing).
- test fenotipici che valutano le concentrazioni di antiretrovirali necessarie per inibire la replicazione di HIV-1. La resistenza fenotipica, si definisce in base alla necessità di aumentare la concentrazione di antiretrovirali per inibire la replicazione virale in vitro.

Indipendentemente dalla modalità con cui avviene la caratterizzazione delle resistenze, a seguito del riscontro di fallimento della ART per la presenza di resistenze multiple (MDR) nei confronti delle 4 classi principali di farmaci antiretrovirali, i pazienti hanno poche o nessuna opzione di terapia rimanente.

In base a quanto riportato nel dossier EMA di ibalizumab, la prevalenza stimata a livello europeo di resistenza multipla alla ART sarebbe pari al 6,2% circa.

Tuttavia, in base ai dati presentati al congresso EACS svoltosi ad ottobre 2021, che si riferiscono ad una coorte di quasi 40.000 pazienti seguiti nell'ambito del progetto Euresist, nel periodo 2008-2019 (ovvero dalla disponibilità del primo inibitore dell'integrasi ad oggi), la percentuale di pazienti MDR con resistenza a 3 classi principali di farmaci è passata dall'1,68% nel 2000 al 2,7% nel 2004 per poi ridursi allo 0,06% nel 2019; la prevalenza di MDR a 4 classi principali di farmaci è passata dallo 0,15% nel 2010 allo 0,03% nel 2019. [Rossetti B et al. Declining incidence of HIV multidrug resistance in Europe. 18th European AIDS Conference, London, poster BPD1/1, 2021, <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/216>].

Ibalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato. Si lega al dominio 2 del CD4, interferendo con i passaggi che portano alla fusione ed all'ingresso del virus nella cellula ospite.

E' disponibile come concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Va somministrato secondo uno schema che prevede una dose di carico di 2.000 mg, seguita da infusioni di mantenimento di 800 mg ogni 2 settimane, in add on ad altri antiretrovirali con l'obiettivo di ottenere un regime soppressivo.

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV ed è soggetta a rivalutazione periodica rispetto all'efficacia. Se il medico stabilisce che non vi sono benefici clinici per il paziente in termini di riduzione della carica virale, va considerata l'interruzione del trattamento.

Il farmaco è classificato in classe H OSP.

FARMACI PER IL TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) 1° LINEA DI TERAPIA, IN ASSENZA DI MUTAZIONI EGFR O TRASLOCAZIONI ALK, PER VALORI DI PD-L1 <50% O NON NOTO

L01FF01 NIVOLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

L01FX04 IPILIMUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “nivolumab in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: nivolumab in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1 <50%”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione rimborsata “nivolumab in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1<50%.” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: 1° LINEA DI TERAPIA, ISTOLOGIA SQUAMOSA E NON SQUAMOSA

Trattamento: nivolumab + ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1<50%, **nivolumab in associazione a ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino** in 1° linea di terapia **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

SETTING: 1° LINEA DI TERAPIA, ISTOLOGIA NON SQUAMOSA

Trattamento: pembrolizumab + pemetrexed e chemio a base di platino

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK con espressione di PD-L1<50%, e istologia non squamosa **pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino** in 1° linea di terapia **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

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

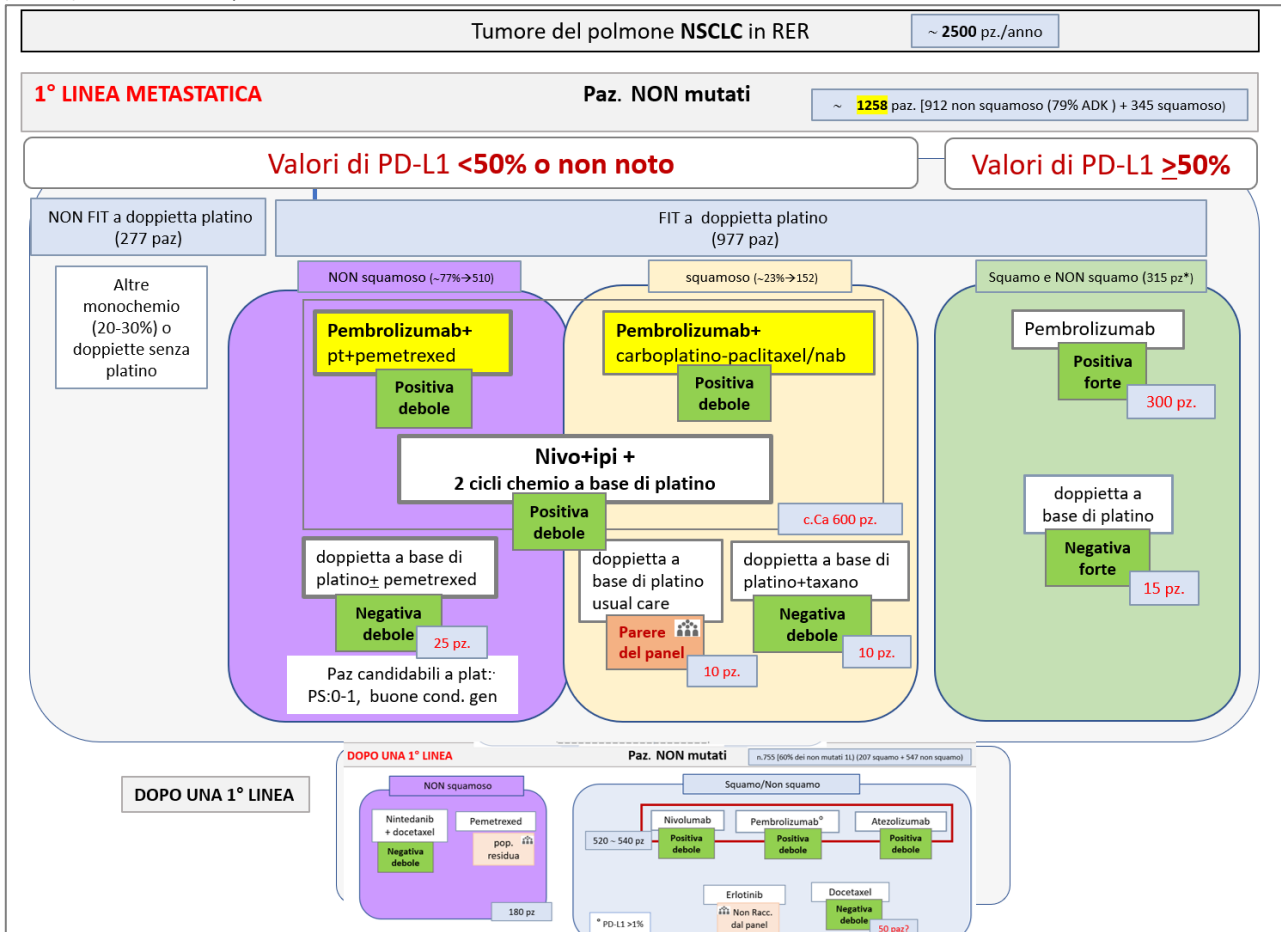
SETTING: 1° LINEA DI TERAPIA - ISTOLOGIA QUAMOSA

Trattamento: pembrolizumab + carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK con espressione di PD-L1<50%, e istologia squamosa **Pembrolizumab in associazione a carboplatino e paclitaxel o nabpaclitaxel** in 1° linea di terapia **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA 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 dei farmaci per il trattamento Tumore del Polmone non a piccole cellule (NSCLC), 1° linea di terapia, in assenza di mutazioni EGFR o traslocazioni ALK.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box giallo: farmaco con innovatività terapeutica piena.

FARMACI PER IL MELANOMA METASTATICO

L01FF01 NIVOLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

L01FX04 IPILIMUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “nivolumab in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “nivolumab in associazione ad ipilimumab è indicato, negli adulti, per il trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione rimborsata di nivolumab in associazione ad ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico con PD-L1 < 1% o in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: MELANOMA METASTATICO E VALORI DI PD-L1 < 1%

Trattamento: *nivolumab + ipilimumab*

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con melanoma metastatico, con espressione di PD-L1<1%, nivolumab in associazione ad ipilimumab in 1° linea di terapia **deve/ può essere** utilizzato”

Raccomandazione **POSITIVA (SPLIT fra FORTE e DEBOLE)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: *ipilimumab monoterapia*

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con melanoma metastatico, con espressione di PD-L1<1%, ipilimumab in 1° linea di terapia **NON deve essere** utilizzato”

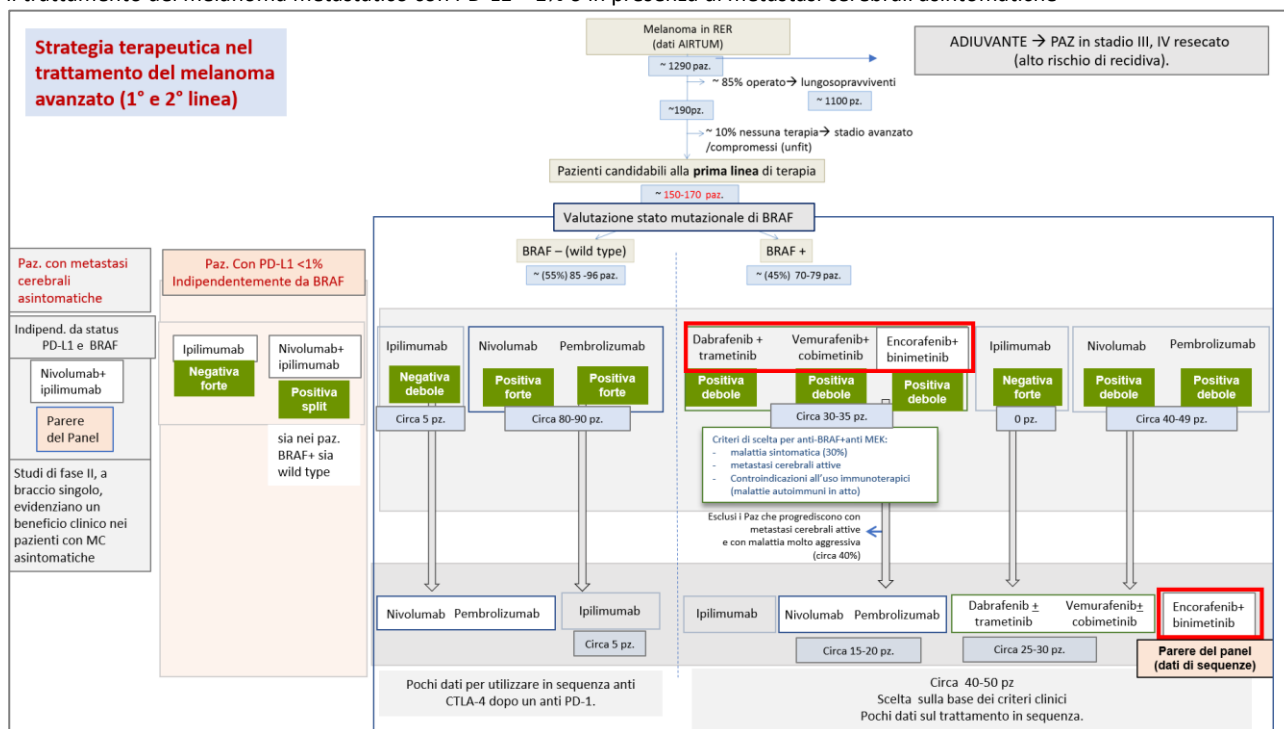
Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**

SETTING: MELANOMA METASTATICO IN PRESENZA DI METASTASI CEREBRALI ASINTOMATICHE

Trattamento: *nivolumab+ipilimumab*

Parere del Panel: in considerazione dell'esistenza esclusivamente di dati provenienti da studi di fase II, a braccio singolo, il Panel decide di non formulare una raccomandazione sull'utilizzo della combinazione di nivolumab+ipilimumab in pazienti con melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche, indipendentemente dai valori di PD-L1 e dello stato di BRAF, e si limita a considerare per la prescrizione l'indicazione rimborsata.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per melanoma avanzato. Focus su nivolumab + ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico con PD-L1 < 1% o in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche



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

L04AA45 FILGOTINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, internista).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Filgotinib può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole alla modifica della Raccomandazione n. 5 del Doc. PTR n. 203 che definisce i criteri di scelta fra i farmaci biologici (bDMARDs) e gli inibitori JAK (tsDMARDs) disponibili dopo fallimento dei farmaci convenzionali (csDMARD) nel trattamento dell’Artrite reumatoide e all’inserimento in PTR di filgotinib 200 mg compresse, classe H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti reumatologo o internista).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF nella riunione del mese di dicembre ha chiesto al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia di evidenziare maggiormente il profilo di rischio-beneficio dei farmaci JAK inibitori, al fine di rendere più omogenee le raccomandazioni per la prescrizione di questa classe di farmaci nei diversi ambiti specialistici (reumatologia e gastroenterologia). Il Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici in reumatologia ha accolto la richiesta della CRF e ha modificato la raccomandazione proposta in precedenza come di seguito riportato.

Quesito 5

Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 3*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

1A adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei tre studi in cui è stata formulata un'ipotesi superiorità, in un caso (CZP + MTX vs ADA + MTX) questa non è stata raggiunta, mentre negli altri due casi tocilizumab e sarilumab in monoterapia si sono dimostrati superiori a adalimumab in monoterapia. In un quarto studio abatacept + MTX ha dimostrato di essere non inferiore a ADA+ MTX,
- per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia,
- per tutti è dimostrata una riduzione della progressione del danno radiologico in particolare quando associati a MTX,
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
- adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.

1B tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib) in associazione a MTX o in monoterapia, negli studi registrativi, hanno mostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile nel trattamento di pazienti che hanno fallito i csDMARDs. La scelta di iniziare un trattamento con un JAK inibitore non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio evidenziati da ripetuti alert di EMA ed inseriti negli aggiornamenti delle schede tecniche dei singoli farmaci (RCP), modificate in seguito a quanto emerso dai dati di sicurezza di **tofacitinib** nei seguenti ambiti:

- **età superiore a 65 anni**
- **tromboembolismo venoso (TEV)**
- **eventi avversi cardiovascolari maggiori (tra cui infarto del miocardio)**
- **perforazioni gastrointestinali.**
- **aumentato rischio di tumori maligni e disordini linfoproliferativi**

Per le avvertenze e precauzioni d'uso da adottare è necessario fare riferimento agli RCP dei singoli farmaci (prgf 4.4).

È inoltre in corso una valutazione da parte di EMA dei dati di sicurezza dell'intera classe. La diversa selettività d'azione fra i vari JAK inibitori pone le basi teoriche per possibili differenti profili di sicurezza ma tale dato dovrà essere confermato su grandi numeri e nel lungo periodo.

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

* che presentano **maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo** (studi registrativi e registri) e

*con **il miglior rapporto costo-opportunità** nel rispetto delle preferenze del paziente.

Il trattamento scelto **dovrebbe comunque essere sempre associato**, quando possibile, a csDMARD, preferenzialmente MTX.

Per quanto riguarda il rischio di riattivazione del virus dell'Herpes Zoster si sottolinea l'importanza della vaccinazione al fine della minimizzazione del rischio. Il vaccino da preferire è il vaccino a DNA ricombinante.

ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR N. 289 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI OMALIZUMAB NELLA ORTICARIA CRONICA SPONTANEA”.**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF decide di eliminare il Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di omalizumab nella orticaria cronica spontanea (Documento PTR n. 289), a seguito del recepimento, avvenuto nella riunione del 14 ottobre 2021, della decisione di AIFA di eliminare il Piano terapeutico cartaceo nazionale e di inserire nel registro web based le prescrizioni di omalizumab per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea sin dal 1° ciclo (vedi determina di aggiornamento del PTR n. 1334 del 26 gennaio 2022).

Verrà aggiornata la Scheda di valutazione del farmaco (Documento PTR n. 288*) in modo da riflettere le decisioni assunte.

V01AA07 ESTRATTO ALLERGENICO DA VELENO DI APE (*Apis mellifera*) – sc, H OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Immunoterapia allergene specifica per pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche IgE-mediate generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*), confermata da Skin Prick Test e/o test intradermico e/o IgE specifiche”.

V01AA07 ESTRATTO ALLERGENICO DA VELENO DI VESPA (*Vespula spp.*) - sc, H OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Immunoterapia allergene specifica per pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche IgE-mediate generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di vespa (*Vespula spp.*), confermata da Skin Prick Test e/o test intradermico e/o IgE specifiche”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei farmaci a base di allergeni estratti, rispettivamente, da veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di vespa (*Vespula spp.*) adsorbiti su gel di idrossido di alluminio idrato per l'immunoterapia allergene specifica di pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di Vespa (*Vespula*). Attualmente tali farmaci sono approvati e rimborsati SSN in classe H OSP.

Secondo RCP, la somministrazione del farmaco deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto in immunoterapia specifica. Dopo ciascuna iniezione, il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno 30 minuti. Per il rischio di reazioni allergiche gravi, deve essere immediatamente disponibile l'accesso a medicinali e all'equipaggiamento completo di rianimazione, compresa l'adrenalina per iniezione, e a personale medico addestrato al loro utilizzo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'immunoterapia desensibilizzante al veleno di api o vespe in soggetti con allergia documentata al veleno di questi insetti appartenenti alla famiglia degli imenotteri ha lo scopo di ridurre il rischio di reazioni allergiche gravi o di anafilassi in caso di puntura.

I prodotti utilizzati allo scopo sono stati per molto tempo allestiti su base nominale.

Recentemente, su richiesta formale di AIFA, le Aziende produttrici degli estratti utilizzati nella terapia desensibilizzante stanno procedendo alla loro registrazione come farmaci. Ciò consente di allineare gli standard di qualità e sicurezza di questi prodotti a quelli previsti per gli altri farmaci.

Nella G.U. n. 147 del 22.06.2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità relativa agli allergeni estratti da veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di vespa (*Vespula spp.*) adsorbiti su gel di idrossido di alluminio idrato, rispettivamente, per l'immunoterapia allergene specifica di “pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche IgE-mediate generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di vespa (*Vespula spp.*), confermata da Skin Prick Test e/o test intradermico e/o IgE specifiche”.

La terapia è articolata in una fase iniziale di durata variabile (7, 15 o 25 settimane) al fine di instaurare la tolleranza più o meno rapidamente in base alle esigenze del paziente e della sua storia di sensibilità, seguita da una fase di mantenimento della durata di 3-5 anni.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELL'ESITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI O INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**INIBITORI PARP PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO DEL TUMORE OVARICO IN 1° LINEA DI TERAPIA**

L01XK01 OLAPARIB - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione con bevacizumab è indicato per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD), definito dalla presenza di una mutazione BRCA1/2 e/o di instabilità genomica".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 64 del 17.03.2022 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di olaparib in associazione a bevacizumab per il "trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD), definito dalla presenza di una mutazione BRCA1/2 e/o di instabilità genomica". La raccomandazione del gruppo di lavoro GReFO sull'uso di olaparib in associazione a bevacizumab in tale setting era già stata approvata dalla CRF nella riunione del 22 luglio 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf-22-luglio-2021-pubblicato.pdf>.

La prescrizione deve avvenire attraverso il Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Di seguito si riportano le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO e approvate dalla CRF sulla combinazione olaparib+bevacizumab e sugli altri trattamenti disponibili per il trattamento di mantenimento della risposta dopo chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti adulte con carcinoma epiteliale, di alto grado, avanzato dell'ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo nei tre scenari clinici definiti:

- **Setting 1:** Popolazione BRCA- mutata;
- **Setting 2:** Popolazione BRCA wild type/ HRD positiva;
- **Setting 3:** Popolazione BRCA wild type/ HRD negativa.

Setting 1: Terapia di mantenimento in 1° linea - Popolazione BRCA- mutata

Trattamento: olaparib in monoterapia

Raccomandazione: "Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con variante patogenetica di BRCA (BRCA mutato)** che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea a base di platino**, il mantenimento con **olaparib** in monoterapia **deve essere utilizzato**".

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

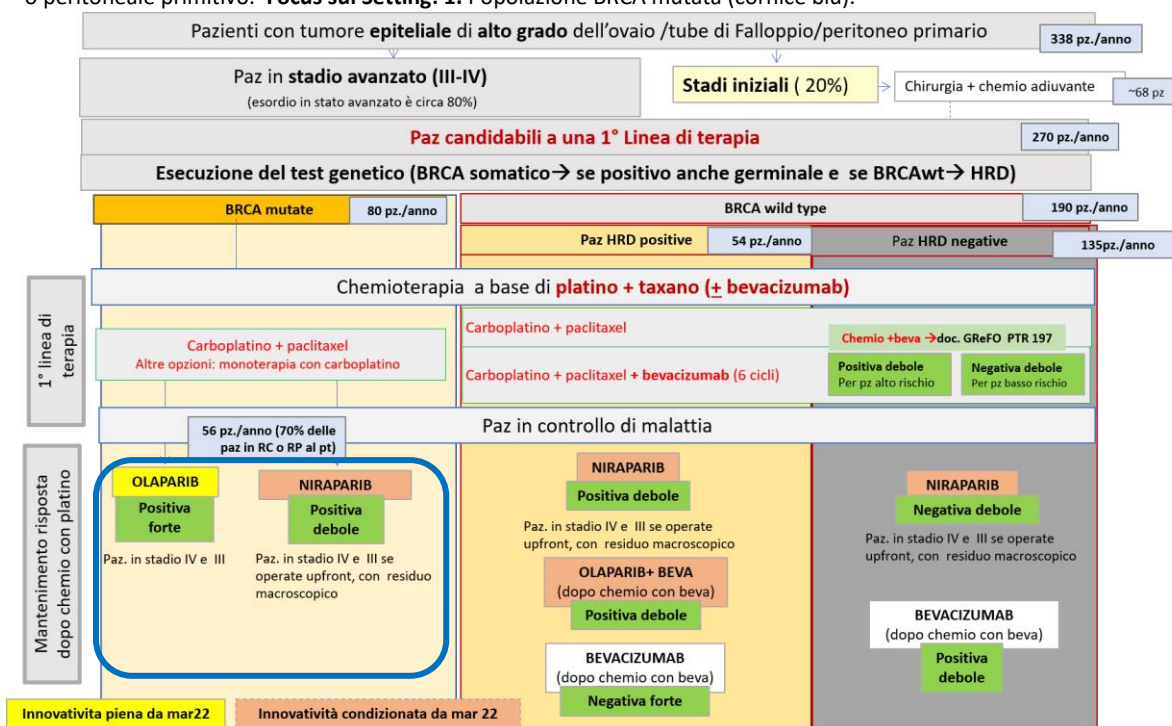
Trattamento: Niraparib in monoterapia

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con variante patogenetica di BRCA (BRCA mutato)** che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea** a base di **platino**, il mantenimento con **niraparib** in monoterapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)*”.

* escluse pazienti operate upfront in stadio III senza residuo macroscopico (CCO) in accordo con i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell’ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo. **Focus sul Setting: 1.** Popolazione BRCA mutata (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento. Box con fondo giallo: farmaci con innovatività piena; Box con fondo arancio: farmaci con innovatività condizionata

Setting 2: Terapia di mantenimento in 1° linea Popolazione BRCA wild type/ HRD positive (con deficit della ricombinazione omologa)

Trattamento: olaparib+ bevacizumab [dopo chemio a base di platino con bevacizumab]

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con BRCA wild type** con **deficit di ricombinazione omologa** (homologous recombination deficiency (HRD), che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea** a base di **platino**, il mantenimento con **olaparib** in **associazione a bevacizumab** **potrebbe essere utilizzato** [dopo chemioterapia a base di platino con bevacizumab] (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)”.

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

Trattamento: niraparib in monoterapia

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con BRCA wild type** con **deficit di ricombinazione omologa** (homologous recombination deficiency (HRD), che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia** di **prima linea** a base di **platino**, il mantenimento con **niraparib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)*”.

**escluse pazienti operate upfront in stadio III senza residuo macroscopico (CCO) in accordo con i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA*

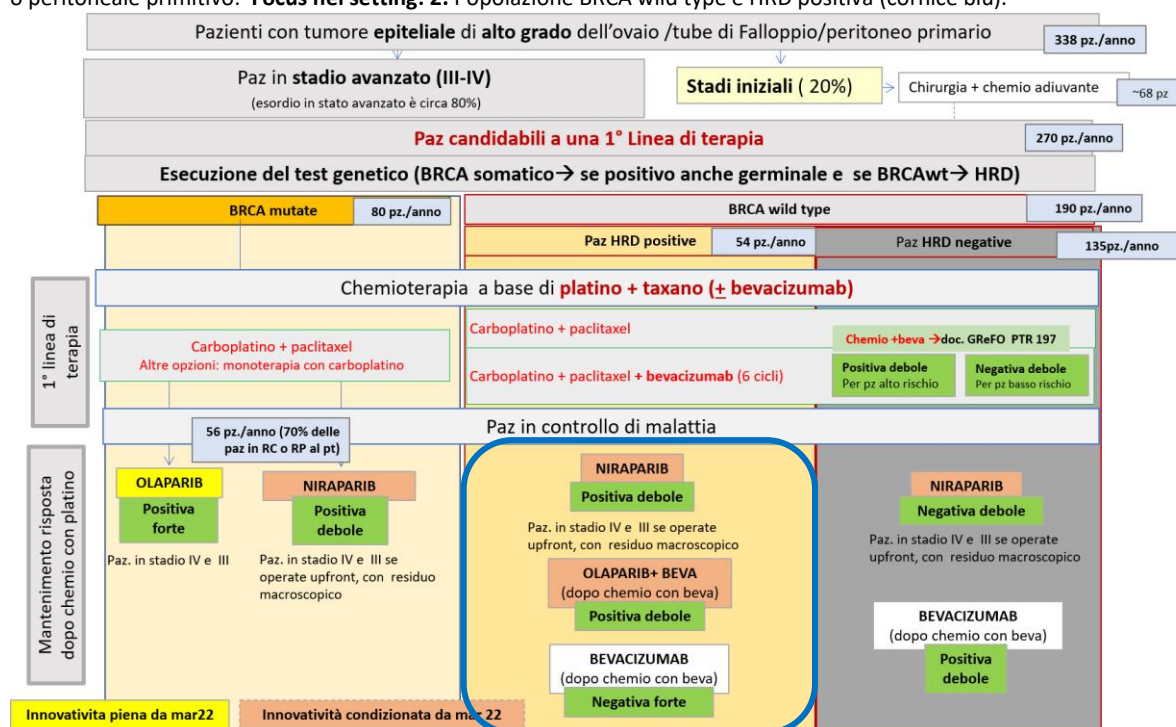
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: bevacizumab in monoterapia [dopo chemio a base di platino con bevacizumab]

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con BRCA wild type** con **deficit di ricombinazione omologa** (homologous recombination deficiency (HRD), che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia** di **prima linea** a base di **platino**, il mantenimento con **bevacizumab NON deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE-INCERTO**

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell’ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo. **Focus nel setting: 2.** Popolazione BRCA wild type e HRD positiva (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento.
Box con fondo giallo: farmaci con innovatività piena; Box con fondo arancio: farmaci con innovatività condizionata

Setting 3: Terapia di mantenimento in 1° linea Popolazione BRCA wild type/ HRD negativa (senza deficit della ricombinazione omologa)

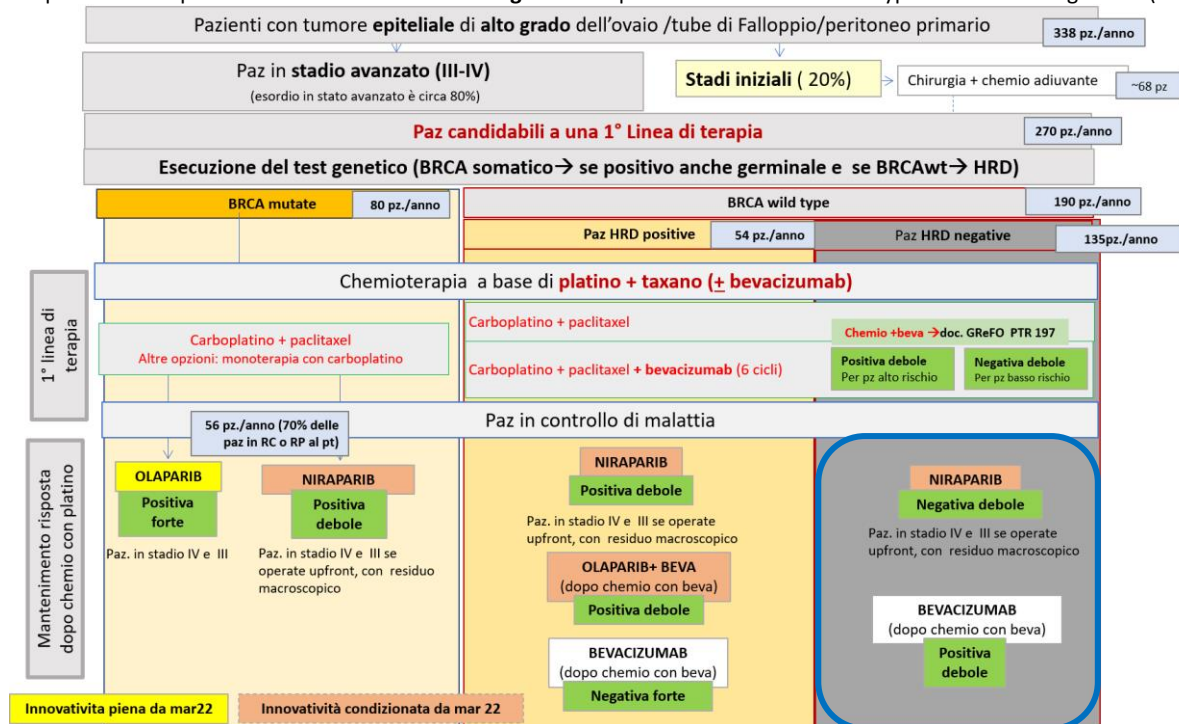
Trattamento: niraparib in monoterapia

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA wild type** in assenza di deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency (HRD), che sono in risposta dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino, niraparib NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informate e motivate)*.

*escluse pazienti operate upfront in stadio III senza residuo macroscopico (CCO) in accordo ai criteri di rimborsabilità previsti da AIFA

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

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell'ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo. **Focus nel setting: 3.** Popolazione BRCA wild type e HRD negativa (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Box con fondo giallo: farmaci con innovatività piena; Box con fondo arancio: farmaci con innovatività condizionata

Infine, si riporta il parere degli oncologi del Panel rispetto all'**esecuzione del test HRD**:

Nelle pazienti senza variante patogenetica per BRCA1/2, il Panel esprime la forte necessità di eseguire il test per la valutazione dell'instabilità genomica HRD (Homologous Recombination Deficiency).

Nelle pazienti senza variante patogenetica per BRCA1/2 (BRCA wild type), il Panel esprime la forte necessità di eseguire il test per la valutazione dell'instabilità genomica HRD (Homologous Recombination Deficiency), non ritenendo di definire un gruppo con status HRD non determinato e di produrre raccomandazioni in tale setting e sottolineando l'importanza della definizione dello status HRD in tutte le pazienti BRCA wild type ai fini della scelta terapeutica.

Una corretta definizione del deficit di ricombinazione omologa consentirebbe, infatti, una terapia più appropriata ed una migliore allocazione delle risorse, in quanto il costo dei trattamenti non appropriati con niraparib supera di gran lunga il costo della determinazione di HRD in tutte le pazienti.

DATI DI EFFICACIA NEI DIVERSI SCENARI**NIRAPARIB → Nei pazienti BRCA wild type nei due SETTING (HRD+ e HRD-)**

L'analisi dello studio registrativo di **niraparib**, di confronto verso placebo, per il mantenimento della risposta di pazienti con ca. ovarico epiteliale di alto grado, dopo chemioterapia di prima linea a base di platino con o senza bevacizumab (studio PRIMA) mostra, relativamente ai sottogruppi sullo stato di HRD, i risultati di seguito riportati.

Sull'intera popolazione studiata (ITT): niraparib ha mostrato un beneficio di PFS con un incremento mediano di +5,6 m rispetto al placebo; (13,8 m nel braccio niraparib vs 8,2 m nel braccio placebo); HR: 0,62 (IC 95%; 0,50 – 0,76); i dati sono immaturi per la Overall Survival.

Nella popolazione HRD+: è stato dimostrato il vantaggio in termini di Progression Free Survival (PFS) a favore del mantenimento con **niraparib** rispetto a placebo, con un incremento di PFS mediana pari a **11,4 mesi** (PFSm: 19,6 m vs 8,2 m rispettivamente nei bracci niraparib vs placebo, HR: 0,50; IC 95%; 0,31 – 0,83).

Nella popolazione HRD-: il vantaggio a favore di niraparib, in termini di PFS è stato di **2,7 mesi** (PFSm: 8,1 m vs 5,4 m HR: 0,68 (95%CI: 0,49-0,94).

Ciò ha portato il panel a formulare per niraparib una raccomandazione «positiva debole» nelle pazienti HRD positive (delta PFS: +11,4 m) e una «negativa debole» nelle pazienti HRD negative (delta PFS: + 2,7 mesi).

BEVACIZUMAB

Il beneficio del mantenimento della risposta con bevacizumab rispetto a placebo, in pazienti sensibili al platino dopo chemioterapia con platino e bevacizumab è stato di 3,7 mesi di PFSm (studio GOG218, con 14,1 mesi vs 10,4 m rispettivamente nei due bracci; HR: 0,72; 95% CI, 0.625 to 0.824). Tale risultato era indipendente dallo status di BRCA e HRD in quanto questo studio non prevedeva valutazioni per sottogruppi coerentemente al periodo in cui è stato disegnato.

Il Panel ha formulato per bevacizumab una raccomandazione «positiva debole» nella popolazione HRD negativa e una «negativa forte», nella popolazione HRD positiva, ciò in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili per ogni setting.

FARMACI PER IL TUMORE COLON RETTO METASTATICO/NON OPERABILE DOPO PRECEDENTE LINEA DI TERAPIA SISTEMICA NELLA POPOLAZIONE CON MUTAZIONE BRAF-V600E

L01EC03 ENCORAFENIB - os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato-in associazione con cetuximab per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC) positivo alla mutazione BRAF V600E, che hanno ricevuto precedente terapia sistemica".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 90 del 16.04.2022 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di encorafenib in associazione a cetuximab per il "trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC) positivo alla mutazione BRAF V600E, che hanno ricevuto precedente terapia sistemica." La raccomandazione del gruppo di lavoro GReFO sull'uso di encorafenib in associazione a cetuximab per tale indicazione era già stata approvata dalla CRF nella riunione del 14 ottobre 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-ottobre-2021-approvato.pdf.

La prescrizione attraverso il Registro web based AIFA deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Di seguito si riportano le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO e approvate dalla CRF sulla combinazione encorafenib - cetuximab e sui trattamenti disponibili nel setting di terapia considerato.

Trattamento: encorafenib+cetuximab

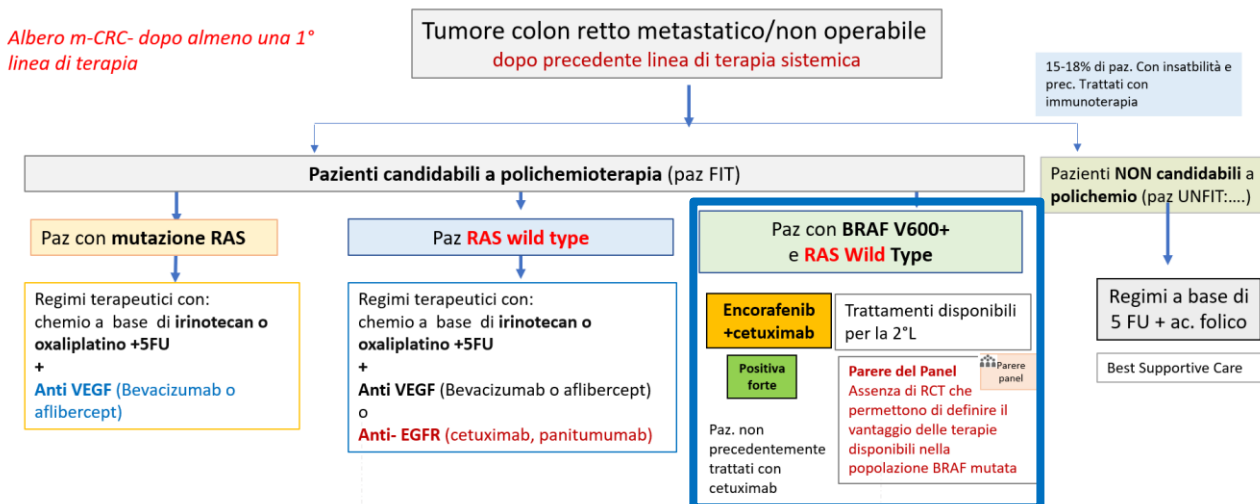
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC) positivo alla mutazione **BRAF V600E**, che hanno ricevuto precedente terapia sistemica, ma che non hanno ricevuto un precedente trattamento con anti-EGFR, **encorafenib in associazione con cetuximab deve essere utilizzato**”.

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

Trattamento: chemioterapia a base di irinotecan e cetuximab

Parere del Panel: In assenza di RCT che permettono di definire l'entità del beneficio delle terapie chemioterapiche disponibili per la 2° e successive linee di terapia nei pazienti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC), nella popolazione specifica con mutazione BRAF V600E, il panel considera la possibilità di utilizzo secondo le indicazioni registrate e rimborsate.

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore del colon retto metastatico/non operabile dopo precedente linea di terapia sistemica nella popolazione con mutazione BRAF-V600E (cornice blu)



Il documento PTR n. 255* è agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)

FARMACI INNOVATIVI RECENTEMENTE NEGOZIATI, DA RENDERE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILI PER LE INDICAZIONI REGISTRATE

Nel rispetto di quanto previsto dall'art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, è reso disponibile, nelle more della valutazione da parte della CRF:

- **ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor** per il “trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari e superiore a 12 anni, che sono eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione:
 - o di gating (genotipo F/G) oppure
 - o di funzione residua (genotipo F/RF) oppure
 - o non classificata (genotipo F/non classificato) oppure
 - o non identificata (genotipo F/non identificato)”.

All'estensione di indicazione è stata riconosciuta l'innovatività condizionata (GU n.74 del 29.03.2022).
Classificazione SSN: A RNRL [prescrizione dei Centri fibrosi cistica], PHT. Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Inoltre, è reso disponibile, nelle more della valutazione da parte del Panel GReFO e della formulazione di raccomandazioni d'uso regionali:

- **avelumab** per la nuova indicazione: “in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urothelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino”.

All'indicazione è stata riconosciuta l'innovatività (GU n. 65 del 18.03.2022).
Classificazione SSN: H OSP. Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.
Il Panel GREFO prenderà in esame l'indicazione nella prima riunione utile.