

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica DETERMINAZIONE

Num. 12591 del 01/08/2017 BOLOGNA

Proposta: DPG/2017/12959 del 31/07/2017

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO GIUGNO 2017 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO
REGIONALE ADOTTATO CON DGR 213/2016

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la deliberazione della Giunta Regionale n.2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e successive modificazioni;
- le deliberazioni della Giunta Regionale n. 193 del 27 febbraio 2015, n. 2189 del 21 dicembre 2015, n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 dell'1 marzo 2016, n. 622 del 28 aprile 2016, n. 702 del 16 maggio 2016, n. 1107 del 11 luglio 2016, n. 1681 del 17 ottobre 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016 e n. 3 dell'11 gennaio 2017;
- la determinazione n. 20922 del 28 dicembre 2016 recante "Incarichi dirigenziali e assegnazione funzionale di posizioni organizzative presso la Direzione generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- il D.Lgs. n.33/2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.;
- la deliberazione della Giunta Regionale n. 89 del 30 gennaio 2017 recante "Approvazione del Piano Triennale di prevenzione della corruzione 2017-2019";

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 adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della Commissione;
- n. 30 del 18 gennaio 2016 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 31/12/2017;
- n. 213 del 22 febbraio 2016 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a dicembre 2015, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2014 - dicembre 2015;

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;

Dato atto:

- di aver provveduto con proprie determinazioni a successivi aggiornamenti del PTR, consultabili on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci, recependo le modifiche apportate al PTR stesso nel corso delle riunioni della CRF;
- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con Determinazione n° 10851 del 04/07/2017, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 18 maggio 2017;
- che il 29 giugno 2017 la CRF ha proceduto ad un 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;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentoquarantotto 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;

Attestata, ai sensi della delibera di Giunta 2416/2008 e s.m.i., la regolarità del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR adottato con DGR 213 del 22 febbraio 2016, 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 duecentoquarantotto 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.

Antonio Brambilla

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 29 GIUGNO 2017 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

J01XX11 TEDIZOLID – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista infettivologo), PHT; ev, H OSP. Scheda di prescrizione AIFA cartacea (entrambe le formulazioni).

NON INCLUSIONE IN PTR DEL FARMACO PER LA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti. Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso corretto degli agenti antibatterici.”

INSERIMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 302 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI TEDIZOLID”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver discusso le evidenze relative a tedizolid, considerando che il farmaco ha dimostrato la non inferiorità verso linezolid, con una trasferibilità dei risultati limitata dalla casistica studiata (pazienti giovani, affetti perlopiù da cellulite/erisipela con una superficie infetta limitata e non particolarmente gravi), decide di non inserirlo in Prontuario Terapeutico Regionale. L'utilizzo nei singoli pazienti in cui non esistono alternative terapeutiche sulla base dello spettro di resistenza del microrganismo causa dell'infezione o della tollerabilità potrà avvenire in seguito a prescrizione dello specialista infettivologo o, in caso di sua assenza, di specialisti con competenza infettivologica individuati dai CIO, mediante la Scheda di prescrizione (cartacea) regionale, elaborata a partire da quella definita da AIFA. (Documento PTR n. 302)*

L'uso del farmaco sarà oggetto di monitoraggio attraverso i flussi amministrativi regionali.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Tedizolid è disponibile come formulazione endovenosa ed orale ed è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti.

Ha dimostrato in vitro attività batteriostatica contro Stafilococchi (inclusi MRSA, MRSA resistenti a linezolid), Enterococchi (incluso VRE) e Streptococchi.

La rimborsabilità è limitata da AIFA, mediante una scheda di prescrizione cartacea, alle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili. Il farmaco è stato studiato con due trials registrativi, ESTABLISH 1 e 2, di non inferiorità verso linezolid, uno per la formulazione orale, l'altro per la formulazione endovenosa con possibile successivo passaggio alla formulazione orale.

- **ESTABLISH 1:** RCT di non inferiorità (marginale di non inferiorità del 10% assoluto) che ha coinvolto 667 pazienti, con età media di 43 anni, affetti da erisipela/cellulite nel 41% circa dei casi, per il 30% circa da ascessi maggiori e 29% da ferite infette e con una superficie dell'area infetta (mediana) di 188-190 cm², randomizzati 1:1 a tedizolid, una volta al giorno per 6 giorni o linezolid, 2 volte al giorno per 10 giorni, come formulazione orale. L'esito primario era rappresentato dalla risposta clinica precoce dopo 48 - 72 h nella popolazione ITT (pazienti definiti come responder, non responder o indeterminati secondo criteri oggettivi); mentre gli esiti secondari erano:

- la risposta clinica oggettiva sostenuta (usando gli stessi criteri della risposta precoce), alla fine del trattamento (EOT) nella popolazione ITT, nella popolazione aderente al protocollo senza violazioni maggiori che aveva completato la valutazione prevista (CE-EOT),
- la valutazione dopo la terapia (PTE) nella ITT
- il successo clinico alla PTE nella popolazione CE-PTE.

La definizione di:

- “responsivo” prevedeva che la lesione cutanea (ABSSSI primaria) non aumentasse di dimensioni rispetto al baseline; una temperatura $\leq 37,6$ °C al momento della visita a 48-72 h, confermato nelle successive 3-24 ore e che il paziente non avesse ricevuto antibiotici non previsti e non fosse deceduto per una qualsiasi causa;
- “indeterminato” per dati insufficienti/mancanti;
- “non responsivo”, non rientra nei due gruppi definiti.

La non inferiorità è stata raggiunta per l'esito primario e anche per gli esiti secondari.

- **ESTABLISH 2:** RCT di non inferiorità (margine di non inferiorità del 10% assoluto) che ha coinvolto 698 pazienti, con età media di 46 anni, nel 50% circa dei casi affetti da celluliti o erisipelo, 20% circa da ascessi maggiori e nel 30% da ferite infette, area con una superficie (mediana) di lesione di circa 155 cm² (tedizolid) e 178,8 cm² (linezolid), randomizzati 1:1 a tedizolid per infusione endovenosa, 1 volta al giorno per un massimo di 6 gg o linezolid, 2 volte al giorno per 10 giorni. Per entrambi i trattamenti era previsto un passaggio opzionale alla formulazione orale dopo 48 ore, se non si verificava un aumento della dimensione della lesione primaria e la temperatura rimaneva inferiore a 37,7°C, nessun peggioramento di segni locali e sintomi al sito primario di infezione o progressione di uno o più segni locali o sintomi rispetto alla visita precedente. L'esito primario era la risposta clinica precoce dopo 48-72 h nella popolazione ITT (pz categorizzati come responsivo, non responsivo secondo criteri oggettivi):

- “responsivo” (esito primario): ≥ 20% di riduzione nell'area di eritema, edema e/o indurimento della lesione ABSSI primaria rispetto al baseline alla visita precoce a 48-72 h; non avesse ricevuto antibiotici non previsti e non fosse deceduto per una qualsiasi causa;
- “non responsivo”: se vi erano dati mancanti/insufficienti.

Gli esiti secondari erano la risposta al giorno 7 (valutata dallo sperimentatore, alla EOT (programmata e valutata dallo sperimentatore) e alla PTE (7-14 gg dopo la fine del trattamento, valutata dallo sperimentatore) e variazioni nel dolore riportato dal paziente in tempi prespecificati.

La non inferiorità è stata raggiunta per l'esito primario, ma solo il 19% dei pazienti nel gruppo tedizolid aveva ricevuto per tutta la durata del trattamento una formulazione endovenosa (il 17% nel caso di linezolid) e la mediana della durata del trattamento ev era 2 giorni (range 1-10 giorni) nei pazienti americani e 3 giorni (range 1-11 giorni) negli altri.

Il profilo di sicurezza evidenzia una migliore tollerabilità gastrointestinale per tedizolid, ma potrebbe essere dovuto alla durata del trattamento inferiore rispetto a linezolid. Relativamente ai periodi di trattamento degli studi registrativi, il profilo di sicurezza dei due farmaci è da considerare sovrapponibile.

ESCLUSIONE DAL PTR A SEGUITO DI PROVVEDIMENTO DI RICLASSIFICAZIONE DEI FARMACI:

J05AX15 SOFOSBUVIR – os, C RNRL, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: “in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti.”

J05AX65 LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR, os, C RNRL, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: “trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti”.

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 di luglio del documento PTR n. 229* elaborato dal Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. L'aggiornamento verrà pubblicato sul portale ER Salute nella sezione del Prontuario Terapeutico Regionale.

La CRF recependo la riclassificazione di sofosbuvir e sofosbuvir/ledipasvir in classe C (G.U. n. 126 del 01.06.2017) esprime parere favorevole alla esclusione dei due farmaci dal PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento dell'epatite cronica C nella riunione di giugno ha riaggiornato il Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine (Documento PTR n. 229) al fine di tenere conto dei nuovi elementi rispetto alle condizioni negoziali relative ai DAA disponibili. In particolare, tenuto conto:

- delle attuali condizioni negoziali dei farmaci AbbVie sulla base delle quali il costo effettivo sostenuto per ciascun trattamento intrapreso è pari a quello di 8 settimane di terapia, indipendentemente dalla durata della stessa,
- del fatto che l'esito del confronto recente di MSD con AIFA, non ha portato ad una revisione del prezzo della associazione grazoprevir/elbasvir;

- della comunicazione da parte di Gilead delle condizioni di vendita dei farmaci attualmente riclassificati in classe C – sofosbuvir e sofosbuvir/ledipasvir – e delle modalità di gestione dei rimborsi relativi ai trattamenti effettuati in regime di rimborsabilità SSN nel periodo di vacatio contrattuale (dal dicembre 2016 al 31 maggio 2017);
- della disponibilità delle note di credito relative ai primi acquisti di confezioni di sofosbuvir/velpatasvir, sulla base delle quali è stato possibile calcolare il costo reale attuale del farmaco (1° scaglione del nuovo contratto biennale Prezzo/Volume).

nell'aggiornamento del documento di indirizzo regionale n.229 il GdL ha modificato:

- i paragrafi sui DAA disponibili ed i relativi costi (pag. 6-8) del Documento;
- la tabella degli schemi terapeutici considerati (tabella 1), al fine di includere i soli schemi, raccomandati dalle LG EASL, che sono attualmente rimborsati dal SSN per ogni setting di terapia;
- la tabella dei costi dei trattamenti con DAA. Tenendo conto del fatto che in questo momento sofosbuvir e sofosbuvir+ledipasvir non sono più rimborsati dal SSN si è ritenuto opportuno suddividere la tabella in due parti: la prima riporta i costi dei trattamenti rimborsati dal SSN e la seconda di quelli in cui tutti o parte dei DAA utilizzati non lo sono (tabelle 2 e 3).

Tenuto conto di quanto sopra riportato il GdL ha:

- definito criteri omogenei di arruolamento dei pazienti, applicando principi di priorità clinica e a partire dai criteri di eleggibilità dei registri AIFA dei DAA, con l'obiettivo di garantire, sia per i pazienti già in carico ai singoli Centri che per i pazienti incidenti, l'accesso alla terapia nel più breve tempo possibile a tutti coloro che ne hanno maggiore necessità clinica e programmare, in occasione del controllo ambulatoriale periodico, per tutti i pazienti afferenti ai singoli Centri la tempistica del trattamento;
- confermato le decisioni di carattere generale già assunte rispetto a:
 - o opportunità di privilegiare, fra gli schemi terapeutici disponibili, quello/i che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il miglior rapporto costo/opportunità;
 - o utilizzo preferenziale di trattamenti che non comprendono inibitori delle proteasi NS3 - 4A nei pazienti con mancata risposta o resistenza a boceprevir, telaprevir o simeprevir;
 - o gestione da parte dell'apposito Gruppo delle valutazioni delle richieste di ritrattamento e dei test di resistenza. A questo proposito, è stata modificata la "Scheda regionale per la richiesta di ritrattamento con gli antivirali per l'Epatite C cronica" al fine di includere le seguenti informazioni: presenza di coinfezione HIV/HBV e esecuzione di trapianto di fegato con relativa data;
- adottato le seguenti ulteriori strategie rispetto alla terapia:
 - o prendere in considerazione ove possibile l'utilizzo di schemi comprendenti ribavirina nel caso di pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a regimi contenenti Peginterferon e ribavirina;
 - o valutare la siero/virologia per epatite B prima di iniziare il trattamento con DAA, e nel caso il paziente risulti positivo, attenersi per la gestione alle raccomandazioni riportate nelle linee guida EASL 2016, per evitare la riattivazione del virus HBV.
- aggiornato le tabelle 1 e 2 presenti nel Documento, rispettivamente per quanto riguarda gli schemi terapeutici considerati in quanto raccomandati dalle LG EASL (aggiornamento 2016) e consentiti dai Registri AIFA e i costi/terapia, considerando gli sconti noti e non noti a maggio 2017.

L01XC07 BEVACIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce nel Prontuario Terapeutico Regionale l'estensione di indicazione di bevacizumab nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino e approva le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO sui farmaci per il tumore della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico di seguito riportate. La prescrizione di bevacizumab in accordo con le raccomandazioni deve avvenire attraverso il Registro web AIFA.

Raccomandazioni

Trattamento: bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, bevacizumab in associazione a cisplatino e paclitaxel, in prima linea chemioterapica può essere utilizzato (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)”

Raccomandazione POSITIVA DEBOLE. Formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**.

Trattamento: bevacizumab in associazione a paclitaxel e topotecan

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, bevacizumab in associazione a paclitaxel e topotecan, in prima linea chemioterapica, NON deve/NON dovrebbe essere utilizzato.”

Raccomandazione NEGATIVA SPLIT. Il panel ha espresso una raccomandazione negativa, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione. Formulata sulla base di evidenze di **qualità bassa** e rapporto benefici/rischi: **incerto**.

Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico una doppietta chemioterapica a base di platino, in prima linea chemioterapica, NON dovrebbe/non deve essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).”

Raccomandazione NEGATIVA SPLIT. Il panel ha espresso una raccomandazione negativa, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione. Formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **incerto**.

Indicatore di uso atteso in RER per anno:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, per il tumore della cervice uterina, persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica, il numero atteso delle pazienti da trattare con i diversi schemi di terapia è:

- **per bevacizumab+cisplatino+paclitaxel:** 18 pazienti/anno.
- **per bevacizumab+topotecan+paclitaxel:** 2 pazienti/anno. Si tratta delle pazienti che non presentano indicazione al platino, ma sono in grado di tollerare bevacizumab.
- **per la doppietta chemioterapica con cisplatino e paclitaxel:** 5 pazienti/anno.

L01XC18 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere pembrolizumab.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, a seguito della determina AIFA sulla riclassificazione ai fini della rimborsabilità di pembrolizumab, pubblicata in GU n.145 del 24.06.2017, inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale l'estensione di indicazione di pembrolizumab per:

- il I trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere pembrolizumab.
- il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $> 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

La CRF approva le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO rispetto ai farmaci disponibili per il tumore polmonare NSCLC, in stadio avanzato/metastatico, in 1° linea di terapia, in assenza di mutazioni, indipendentemente dall'istologia di seguito riportate:

Trattamento: pembrolizumab

Raccomandazione: “Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK pembrolizumab, in prima linea di terapia, deve essere utilizzato.”

Raccomandazione POSITIVA FORTE. Formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**.

Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

Raccomandazione: “Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK la doppietta chemioterapica a base di platino in prima linea di terapia, NON deve essere utilizzata.”

Raccomandazione NEGATIVA FORTE. Formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **incerto/sfavorevole**.

Le raccomandazioni relative a pembrolizumab per la 2° linea di terapia del NSCLC sono state approvate dalla CRF nella riunione del 18/05/2017 (vedi Determina di aggiornamento del PTR n. 10851 del 04/07/2017).

Indicatore di uso atteso, in RER per anno:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $> 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK, in 1° linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare è:

- ⇒ **per pembrolizumab:** circa 290 trattamenti/anno
- ⇒ **per la doppietta chemioterapica a base di platino:** circa 10 trattamenti/anno.

L04AC10 SECUKINUMAB – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista internista, reumatologo, dermatologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “da solo o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) è risultata inadeguata”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF:

1. esprime parere favorevole all'inclusione in PTR di secukinumab per il trattamento dell'artrite psoriasica (AP);
2. approva la raccomandazione elaborata dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia e Dermatologia che definisce il posto in terapia di secukinumab nel trattamento della AP nelle more dell'aggiornamento del documento regionale n 209: "Trattamento sistemico dell'artrite psoriasica nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" (aggiornamento attuale: gennaio 2016).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il GdL ha condiviso il posto in terapia di secukinumab (inibitore dell'IL-17A) rispetto alla seguente indicazione registrata: “*da solo o in associazione con MTX, per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici cDMARDs è risultata inadeguata*” e ha definito la seguente raccomandazione:

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab e secukinumab, o un loro biosimilare rappresentano i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di cDMARDs.**

In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i biologici disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab, nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

In assenza degli elementi clinici sopra indicati, nella scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente, **dovrà essere considerato anche il costo del farmaco**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Il GdL concorda che in caso di controindicazione ai biologici raccomandati come 1° linea ustekinumab può essere considerato.

RO7AX02 IVACAFTOR – os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate - distrib. diretta o per conto), PHT, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. FARMACO CON INNOVATIVITÀ IMPORTANTE.

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

(COMPRESSE) “trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 18 anni, che hanno una mutazione R117H nel gene CFTR”.

(GRANULATO): “trattamento di bambini affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari e superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R”.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 259 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO IVACAFTOR”.

RO7AX30 LUMACAFTOR + IVACAFTOR – os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate - distrib. diretta o per conto), PHT, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: “trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR:

- della associazione ivacaftor/lumacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508 del nel gene CFTR;
- della estensione di indicazioni di ivacaftor al trattamento di bambini affetti da FC, di età ≥ 2 anni e peso < 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R;
- della estensione di indicazioni di ivacaftor al trattamento di pz affetti da FC, di età ≥ 18 anni, che hanno una mutazione R117H nel gene CFTR. La Scheda di valutazione di ivacaftor è aggiornata di conseguenza (Documento PTR n. 259*)

La prescrizione dei due farmaci da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalla RER dovrà avvenire attraverso il Registro web based AIFA (per ivacaftor/lumacaftor disponibile attualmente come scheda cartacea). La erogazione è limitata alla Distribuzione Diretta.

Si conferma la decisione di eseguire un monitoraggio annuale dell’uso di ivacaftor utilizzato da solo o associato, sulla base della casistica afferente ai Centri.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ivacaftor:

Indicazione pediatrica (bambini a partire dai 2 anni di età e peso inferiore a 25 kg, con le seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R): si tratta della estensione dell’uso di ivacaftor al trattamento di pazienti a partire dai 2 anni di età che presentano le stesse mutazioni di gating rispetto alla popolazione già autorizzata. Pertanto la CRF ha ritenuto di approvare tale estensione senza procedere alla valutazione formale delle prove disponibili.

Va comunque osservato che tale estensione di indicazioni si è associata alla richiesta di autorizzazione alla immissione in commercio della **formulazione in granulato da 50 mg o 75 mg**. Tale formulazione pur essendo stata autorizzata non è attualmente disponibile in commercio, pertanto pur avendo condiviso con i Centri hub per la cura della FC nell’ambito della programmazione annuale la casistica candidabile al trattamento, l’effettivo arruolamento potrà avvenire solo in seguito alla disponibilità in commercio della stessa.

Estensione nei pazienti adulti con FC e mutazione R117H nel gene CFTR: un RCT di fase III multicentrico (KONDUCT) condotto su 69 pazienti con FC che presentavano tale mutazione ed avevano una età maggiore o uguale a 6 anni (media: 33 anni) ha confrontato ivacaftor con placebo. L’esito primario era rappresentato dalla variazione del FEV₁ alla 24° settimana rispetto al baseline. Era prespecificata una analisi per sottogruppi in base all’età (6-11 anni, > 12 e < 18 anni e ≥ 18 anni). Solo nel sottogruppo degli adulti ivacaftor si è dimostrato superiore al placebo. La differenza assoluta è risultata oltre che statisticamente significativa anche clinicamente rilevante (differenza sul FEV1 ivacaftor vs placebo nel sottogruppo degli adulti: 5%, 95% CI 1,15 a 8,78).

Nella estensione dello studio (KONTINUE) i pazienti che hanno completato KONDUCT sono stati trattati con ivacaftor. Alla visita della 12° settimana la variazione media del FEV₁ vs baseline è risultata clinicamente rilevante (+5,5%), senza differenze tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con ivacaftor e quelli che provenivano dal placebo.

Gli eventi avversi osservati sono stati quelli attesi per ivacaftor, i principali a carico dell'apparato respiratorio e gastroenterico.

Tenuto conto di tali risultati le Autorità regolatorie hanno autorizzato la estensione delle indicazioni di ivacaftor ai soli pazienti adulti con FC che presentano la mutazione R117H.

La CRF nel recepire le due estensioni di indicazioni ha ritenuto opportuno limitare la prescrizione ai Centri per il trattamento della fibrosi cistica individuati dalla RER, con i quali erano già stati concordati i criteri sulla base dei quali valutare la risposta alla terapia con il farmaco, ovvero:

- o variazione del FEV₁,
- o frequenza e numero delle riacutizzazioni polmonari,
- o variazione del BMI
- o variazione dei cloruri nel sudore

rispetto al periodo pretrattamento, che si confermano.

Si conferma il monitoraggio annuale dell'uso di ivacaftor, sulla base della casistica afferente ai Centri.

Ivacaftor/lumacaftor:

La registrazione della associazione ivacaftor/lumacaftor si è basata sui risultati di 2 RCT di fase III (TRAFFIC e TRANSPORT, disegno simile pubblicati come unico report) in cui 1.108 pazienti complessivi con FC e malattia stabile, omozigosi per la mutazione F508del, una età ≥12 anni ed un FEV₁ pari al 40% - 90% dell'atteso sono stati randomizzati a ricevere:

- lumacaftor (LUMA) 600 mg/die + ivacaftor (IVA) 250 mg BID, oppure
- LUMA 400 mg BID + IVA 250 mg BID oppure
- placebo.

L'esito primario di entrambi gli studi era rappresentato dalla variazione del FEV₁ alla 24° settimana vs baseline [calcolata come media della variazione media assoluta alla 16° settimana e alla settimana 24]

I due dosaggi sono risultati superiori al placebo ed hanno dimostrato una efficacia pressoché sovrapponibile. La differenza assoluta sulla variazione del FEV₁ rispetto al placebo nella pooled analysis dei risultati dei 2 studi è stata pari al 3% circa. Tale differenza è inferiore a quella considerata clinicamente percepibile, tuttavia va considerato che nei pazienti omozigoti per la mutazione F508del la FC ha una evoluzione meno favorevole rispetto ai pazienti che presentano mutazioni di gating.

La frequenza relativa di riacutizzazioni è risultata significativamente più bassa con LUMA/IVA vs placebo (RR calcolato mediante proiezione a 48 settimane, 0,61, p<0,001 nella pooled analysis).

Sono stati recentemente (2017) pubblicati i risultati dello studio PROGRESS, estensione dei precedenti, in cui tutti i pazienti che avevano completato la fase in doppio cieco sono stati trattati con ivacaftor/lumacaftor.

I pazienti che avevano già ricevuto la associazione durante gli studi registrativi hanno proseguito con il dosaggio a cui erano stati randomizzati, mentre i pazienti che avevano assunto il placebo sono stati ri-randomizzati a ricevere una delle due dosi di IVA/LUMA.

L'obiettivo primario di PROGRESS era di valutare la sicurezza della somministrazione a lungo termine della associazione.

La variazione del FEV₁ è stata valutata come esito secondario, le riacutizzazioni come esito terziario.

Frequenza e tipologia degli eventi avversi osservati nelle 96 settimane di durata di PROGRESS sono stati simili a quelli osservati in TRAFFIC e TRANSPORT.

I principali eventi avversi gravi osservati sono coerenti con le complicanze associate alla fibrosi cistica. In particolare sono state segnalate:

- riacutizzazioni polmonari infettive della FC (33% dei pazienti);
- emottisi (3% dei pazienti);
- sindrome ostruttiva intestinale distale (3% dei pazienti).

Sono state segnalate 3 morti di cui 2 nei pazienti trattati con IVA/LUMA 250/400 [cause: insufficienza respiratoria da riacutizzazione infettiva polmonare (2 pazienti) e sindrome ostruttiva intestinale distale (1 paziente)].

La variazione del FEV₁ misurata alla settimana 72 era pari a +1,5% vs baseline nei pazienti che erano passati da placebo a LUMA/IVA e a +0,5% nei pazienti che avevano proseguito il trattamento con la associazione.

Tenuto conto dei risultati degli studi registrativi, nel negoziare il farmaco AIFA ha definito per il Registro di prescrizione i seguenti criteri sulla base dei quali valutare la prosecuzione del trattamento alla rivalutazione obbligatoria al termine dei 12 mesi di terapia:

“la prosecuzione del trattamento è possibile se sono soddisfatti ALMENO 2 criteri tra:

- *aumento del BMI di almeno il 2%,*
- *aumento assoluto del FEV₁ ≥5%*
- *aumento del 6MWT ≥30m (o ≥15%)*
- *aumento del punteggio CFQ-R ≥4 punti*
- *riduzione delle esacerbazioni polmonari che richiedono terapia ev o ospedalizzazione di almeno 1 riacutizzazione (o di almeno il 30%)”.*

I documenti PTR n. n. 229, n. 259*, n. 302* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili online nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Antonio Brambilla, Responsabile del SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE esprime, contestualmente all'adozione, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta DPG/2017/12959

IN FEDE

Antonio Brambilla