

# REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## Atti amministrativi

### GIUNTA REGIONALE

**Atto del Dirigente a firma unica:** DETERMINAZIONE n° 8419 del 26/05/2016

**Proposta:** DPG/2016/8779 del 25/05/2016

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO APRILE 2016 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

**Luogo di adozione:** BOLOGNA data: 26/05/2016

## SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE IL RESPONSABILE

Richiamate le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale, esecutive ai sensi di legge:

- 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;
- n.56 del 26 gennaio 2015, n. 193 del 27 febbraio 2015, n. 335 del 31 marzo 2015, n 270 dell'1 marzo 2016, n. 622 del 28 aprile 2016;

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

([www.saluter.it](http://www.saluter.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. 5803 del 12 aprile 2016;
- che il 14 aprile 2016 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 duecentotrentuno 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 duecentotrentuno - 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 14 aprile 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.**

**INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N.278\* "SCHEDA DI VALUTAZIONE DI INSULINA GLARGINE BIOSIMILARE".**

**ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N.66 "DOCUMENTO RELATIVO A: REVISIONE DELLA SCHEDA DI TECHNOLOGY ASSESSMENT DEGLI ANALOGHI DELL'INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA GLARGINE E DETEMIR".**

### DECISIONE DELLA CRF

**La CRF ha approvato la scheda di valutazione di insulina glargine biosimilare, elaborata in condivisione con il GdL sui farmaci per il diabete che entra pertanto a far parte integrante del PTR.**

### MOTIVAZIONE DELLA CRF

La registrazione del biosimilare della insulina glargine si è basata sulla dimostrazione attraverso l'esercizio di comparabilità, che biosimilare ed originator sono essenzialmente simili. Per fare ciò sono stati considerati i risultati degli studi comparativi pre-clinici e clinici. In particolare, gli studi preclinici hanno dimostrato la comparabilità dal punto di vista chimico, farmaceutico e biologico, di affinità recettoriale, attività, tossicologia. Gli studi clinici hanno dimostrato la comparabilità rispetto:

- al profilo farmacocinetico e farmacodinamico nell'uomo (studi di fase I condotti su volontari sani e pazienti con DM 1);
- all'efficacia clinica: due RCT hanno dimostrato la non inferiorità del biosimilare rispetto all'originator nel ridurre i livelli di HbA1c (studi di fase III, ELEMENT 1 e ELEMENT 2 condotti, rispettivamente, su pazienti con DM 1 o con DM 2);
- alla sicurezza, con particolare riferimento agli eventi avversi locali legati alla somministrazione, alla frequenza di ipoglicemie (complessive, notturne, gravi), alle reazioni di ipersensibilità e alla immunogenicità (studi di fase I e studi di fase III).

Va inoltre considerato, come EMA stessa sottolinea nelle conclusioni dell'esercizio di comparabilità, che in entrambi gli RCT registrativi di fase III, al momento dell'arruolamento, è stato effettuato uno *switch* da insulina glargine originator a biosimilare nei pazienti che erano già in terapia con il farmaco (oltre l'80% dei pazienti arruolati in ELEMENT 1 e circa il 40% di quelli arruolati in ELEMENT 2) senza che si evidenziassero nel periodo di trattamento criticità in termini di efficacia e di sicurezza (in particolare per quanto riguarda la comparsa di anticorpi anti-insulina).

Tenuto conto delle considerazioni sopra esposte, la CRF aveva deciso di inserire insulina glargine biosimilare in PTR nella riunione del 18 febbraio us prevedendo in analogia con quanto già deciso per l'originator che la erogazione avvenga attraverso la distribuzione diretta.

La scheda di valutazione della glargine biosimilare, condivisa con il Gruppo di Lavoro sui farmaci per il diabete, sintetizza i punti principali del processo di valutazione del farmaco da parte delle Autorità regolatorie, e definisce il ruolo in terapia di glargine biosimilare, tenendo conto delle prove di efficacia e sicurezza derivanti dagli RCT registrativi nei pazienti naive e nei pazienti pretrattati in cui è stato effettuato lo switch dall'originator al biosimilare durante la randomizzazione, delle valutazioni espresse da EMA nel processo di registrazione del farmaco, delle considerazioni contenute nel position paper di AIFA e nel documento di indirizzo sui biosimilari della stessa CRF.

**AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N.229 “NUOVI ANTIVIRALI DIRETTI NELLA TERAPIA DELL’EPATITE C CRONICA”,** realizzato dal gruppo multidisciplinare regionale sui farmaci per la cura dell’epatite C.

#### **DECISIONI DELLA CRF**

La CRF ha approvato l’aggiornamento di marzo 2016 del Doc. PTR n. 229\*. In particolare, rispetto alla precedente versione, sono stati aggiornati:

- la sezione “I costi dei DAA” (pag. 6-7): sono stati riportati i costi aggiornati al 31 marzo 2016, che tengono conto:
  - per i farmaci Gilead del rimborso alle Aziende sanitarie della RER della cifra derivante dal raggiungimento del terzo scaglione di sconto a livello nazionale. Poiché a livello nazionale è avvenuto il completamento della 3° fascia di sconto e sono in corso i trattamenti della 4° fascia, mentre la nostra Regione deve completare i trattamenti della 3° fascia, tale cifra, che verrà resa entro la fine di aprile (secondo quanto riportato nella relativa determina pubblicata in Gazzetta Ufficiale), è inferiore a quella restituita con il raggiungimento dello scaglione precedente.
  - per i farmaci AbbVie dell’ulteriore sconto del 16,7% applicato a partire dal 29 febbraio 2016 (cessione gratuita di 1 confezione ogni 6 acquistate).
- la sezione “decisioni operative”: in particolare:
  - sono state aggiornate le Tabelle 1 e 2 (pag. 10 e pag. 11): considerato che la Regione Emilia Romagna è in fase di completamento della 3° fascia di sconto Gilead non si è ritenuto opportuno definire un rapporto costo/opportunità per i singoli schemi terapeutici (Tab.1), ma semplicemente di rappresentare il livello di sconto attualmente noto / stimato per i singoli farmaci (Tab.2).
- è stato aggiornato il punto 6 delle decisioni operative, che riguarda la valutazione delle richieste per singoli pazienti con fibrosi F0-F2 rispetto all’indicazione ad iniziare il trattamento, nel rispetto dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (criterio 7 del Registro del simeprevir): si è precisato che una volta ricevuto il parere positivo del Gruppo di Lavoro, la decisione finale di iniziare immediatamente il trattamento oppure attendere, dovrà comunque essere presa dal prescrittore tenendo conto della stabilità del quadro clinico e della prossima commercializzazione di nuovi antivirali diretti con un miglior profilo di efficacia/sicurezza.

L’aggiornamento verrà reso disponibile sul sito ER Salute, alla pagina del PTR ed inviato ai Centri prescrittori, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici.

### **Melanoma avanzato (1° linea di terapia)**

**L01XC17 NIVOLUMAB - ev, H/OSP. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. FARMACO INNOVATIVO.**

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE:** “Melanoma - in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.”

**L01XC18 PEMBROLIZUMAB - ev, H\*/OSP. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. FARMACO INNOVATIVO.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICHE:** “in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.”

\* Riclassificato con G.U. n.108 del 10/05/2016 (prima di tale riclassificazione il farmaco era in classe C nn)

**ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N.177 “RACCOMANDAZIONI GREFO: IPILIMUMAB, VEMURAFENIB E DABRAFENIB NEL MELANOMA MALIGNO LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO sotto riportate relative a:

- prima linea di terapia nel melanoma avanzato: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib + trametinib (L.648/96), vemurafenib + cobimetinib (L.648/96),

ed ha di conseguenza inserito in PTR i nuovi farmaci nivolumab e pembrolizumab ed ha preso atto delle estensioni di indicazioni terapeutiche (L.648/96) dei farmaci già inseriti in PTR (vemurafenib e dabrafenib) valutate dal GReFO.

Per quanto riguarda nivolumab e pembrolizumab, la prescrizione dovrà avvenire da parte delle Oncologie già autorizzate dalla Regione alla prescrizione di dabrafenib e vemurafenib, tramite la Piattaforma di monitoraggio AIFA e secondo le Raccomandazioni d'uso elaborate dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO).

In attesa della negoziazione AIFA; trametinib e cobimetinib, sono forniti gratuitamente tramite programma di uso compassionevole, l'indicazione di vemurafenib e dabrafenib in associazione è rimborsata in regime di L.648/96.

Tali raccomandazioni superano quelle precedentemente formulate dal GReFO relativamente a ipilimumab, vemurafenib e dabrafenib, pertanto il Documento PTR N. 177 "Raccomandazioni evidence-based: Ipilimumab, vemurafenib e dabrafenib nel melanoma maligno localmente avanzato o metastatico" viene eliminato dal PTR.

Raccomandazioni GReFO approvate:

**1. Pazienti senza mutazione di BRAF (BRAF wilde Type):**

- **Raccomandazione su Nivolumab:**

**"Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, nivolumab in monoterapia deve essere utilizzato in prima linea".**

**Raccomandazione POSITIVA FORTE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa e rapporto benefici/rischi favorevole.**

- **Raccomandazione su Pembrolizumab:**

**"Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, pembrolizumab in monoterapia deve essere utilizzato in prima linea".**

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

- **Raccomandazione su Ipilimumab:**

**"Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, ipilimumab in monoterapia non dovrebbe essere utilizzato in prima linea".**

**Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi incerto.**

***Uso atteso dei farmaci per il melanoma nei pazienti senza mutazione BRAF in Regione Emilia-Romagna:***

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con melanoma avanzato, non operabile o metastatico, in assenza di mutazione BRAF V600, in prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare è:

⇒ Nivolumab o pembrolizumab: circa 80 trattamenti/anno.

⇒ Ipilimumab: circa 5 trattamenti/anno

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 un anti PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

**2. Pazienti con mutazione di BRAF:**

- **Raccomandazione su Dabrafenib + trametinib:**

**"Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, dabrafenib + trametinib potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".**

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

- **Raccomandazione su Vemurafenib + cobimetinib:**  
 “Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, vemurafenib + cobimetinib potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.  
 Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.
  
- **Raccomandazione su Nivolumab:**  
 “Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, nivolumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.  
 Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.
  
- **Raccomandazione su Pembrolizumab:**  
 “Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, pembrolizumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.  
 Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.
  
- **Raccomandazione su Ipilimumab:**  
 “Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, ipilimumab in monoterapia **NON** deve essere utilizzato in prima linea”.  
 Raccomandazione **NEGATIVA FORTE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi sfavorevole.

***Uso atteso dei farmaci per il melanoma, in pazienti con mutazione di BRAF, in Regione Emilia-Romagna:***

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con melanoma avanzato, non operabile o metastatico, con mutazione BRAF V600, in prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare e le loro caratteristiche sono:

- ⇒ Dabrafenib + trametinib o vemurafenib + cobimetinib: circa 30 trattamenti/anno.
- ⇒ Nivolumab o pembrolizumab: circa 40 trattamenti/anno.
- ⇒ Ipilimumab: non ci si aspetta che ci siano pazienti che possano beneficiare del trattamento.

Nei pazienti con mutazione di BRAF (V600), poiché al momento non sono disponibili dati di sequenza che permettono di definire la migliore strategia di prima linea, la scelta della classe terapeutica con cui iniziare il trattamento (anti-BRAF o immunoterapia) dovrà essere guidata da criteri clinici.

Il Panel concorda sul fatto che gli inibitori di BRAF sono da preferire nei pazienti con malattia sintomatica e/o con metastasi cerebrali attive o controindicazioni all’uso di immunoterapici (es. malattie autoimmuni in atto). Si stima che circa il 50% dei pazienti con melanoma in prima linea di terapia soddisfi i criteri sopra elencati. Il restante 50% dei pazienti, potrebbe iniziare con l’immunoterapia.

Il panel concorda inoltre che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell’ambito di un anti-BRAF (dabrafenib + trametinib o vemurafenib + cobimetinib) o di un anti PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l’uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

## **Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso (2° linea di terapia)**

**L01XC17 NIVOLUMAB – ev, H/OSP. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. FARMACO INNOVATIVO.**

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE:** “Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) - per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.”

**ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N.131 “RACCOMANDAZIONI GREFO: TUMORE DEL POLMONE METASTATICO O NON OPERABILE, ERLOTINIB II LINEA”.**

### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO sotto riportate relative a:

- seconda linea di terapia del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia squamosa (nivolumab, erlotinib, docetaxel)

ed ha di conseguenza inserito in PTR il nuovo farmaco nivolumab nel NSCLC squamoso (2° linea).

La prescrizione di nivolumab dovrà avvenire da parte dei centri di Oncologia e di Pneumo-Oncologia (Unità di valutazione congiunta che comprendano oncologi e pneumologi) tramite la Piattaforma di monitoraggio AIFA e secondo le Raccomandazioni d’uso elaborate dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO).

Tali raccomandazioni superano quelle precedentemente formulate dal GReFO relativamente a erlotinib, pertanto il Documento PTR N. 131 “Tumore del polmone metastatico o non operabile, erlotinib II linea” viene eliminato dal PTR.

Raccomandazioni GReFO approvate:

- **Raccomandazione su Nivolumab:**  
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, nivolumab potrebbe essere utilizzato”.  
Raccomandazione “POSITIVA” (panel diviso sulla forza della raccomandazione) formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.  
Il panel ha espresso una raccomandazione positiva all’uso di nivolumab, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione, con una leggera prevalenza di raccomandazioni positive forti.
- **Raccomandazione su Erlotinib:**  
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, erlotinib non deve essere utilizzato.”  
Raccomandazione NEGATIVA FORTE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi incerto.
- **Raccomandazione su Docetaxel:**  
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, docetaxel non dovrebbe essere utilizzato.”  
Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi incerto.

***Uso atteso dei farmaci per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso in Regione Emilia-Romagna:*** in via di definizione.

## Tumori neuroendocrini del pancreas (pNET) non operabili o metastatici

### ESTENSIONE DI INDICAZIONE DI FARMACI GIÀ INSERITI IN PTR:

**L01XE04 SUNITINIB - os, H/RNRL. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti. L’esperienza con sunitinib come farmaco di prima linea è limitata.”

**L01XE10 EVEROLIMUS - os, H/RNRL. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.”

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO sotto riportate relative a:

- trattamento dei tumori neuroendocrini del pancreas (pNET) [everolimus e sunitinib]

ed ha di conseguenza approvato le estensioni di indicazioni terapeutiche dei farmaci già inseriti in PTR, everolimus e sunitinib, valutate dal GReFO.

Le raccomandazioni ora approvate superano le precedenti limitazioni con cui everolimus era stato incluso in PTR per l’uso nel trattamento dei pNET, ovvero: limitatamente ai soli pazienti in progressione dopo trattamento con octreotide e/o somatostatina in presenza di un octreoscan positivo.

La prescrizione di sunitinib ed everolimus dovrà avvenire da parte delle Oncologie individuate dalla Regione tramite la Piattaforma di monitoraggio AIFA e secondo le Raccomandazioni d’uso elaborate dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO).

### Raccomandazioni GReFO approvate:

**1. Raccomandazione nei Pazienti in progressione di malattia: PS 0-1**

- Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, in progressione di malattia, con PS 0-1, sunitinib o everolimus possono essere utilizzati (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata per everolimus e bassa per sunitinib con profilo benefici/rischi favorevole.

**2. Raccomandazione nei Pazienti in progressione di malattia con PS  $\geq 2$**

- Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, in progressione di malattia, con PS  $\geq 2$ , sunitinib o everolimus non devono essere utilizzati.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE** formulata con l’accordo del panel, in assenza di evidenze scientifiche in questo setting di pazienti.

**Uso atteso dei farmaci per il tumore neuroendocrino del pancreas (pNET) in Regione Emilia-Romagna:** poiché i due farmaci competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci è stata formulata una raccomandazione positiva debole, il Panel ha deciso di esprimere una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile. Il numero atteso dei pazienti da trattare e le caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

⇒ Sunitinib o everolimus: in pazienti con PS: 0-1, in progressione dopo un trattamento con un analogo della somatostatina: circa 40-60 trattamenti/anno.

⇒ Sunitinib o everolimus: in pazienti con PS $\geq 2$ , in progressione dopo un trattamento con un analogo della somatostatina: non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Il panel concorda inoltre sul fatto che, nell’uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del rapporto costo/opportunità.

**R03AK08 Formoterolo + Beclometasone - inal, A/RR.**

**Indicazione terapeutica:** "Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave ( $FEV_1 < 50\%$  del valore normale previsto) e una storia di ripetute esacerbazioni, che abbiano sintomi importanti nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione."

**R03AK10 Vilanterolo + Fluticasone - inal, A/RR.**

**Indicazione terapeutica:** "è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 secondo,  $FEV_1$ )  $< 70\%$  del valore normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore."

**DECISIONE DELLA CRF**

**La CRF decide di inserire in PTR, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza: l'estensione di indicazione per la BPCO dell'associazione beclometasone + formoterolo e l'associazione vilanterolo + fluticasone limitatamente all'indicazione BPCO.**

**MOTIVAZIONE DELLA CRF**

La CRF ha preso in considerazione in via preliminare i farmaci inalatori di associazione con l'indicazione per il trattamento della BPCO: beclometasone + formoterolo (recentemente negoziata) e l'associazione vilanterolo + fluticasone.

Beclometasone + Formoterolo è stato confrontato con le associazioni più comuni ICS/LABA indicati nella BPCO (budesonide + formoterolo, fluticasone + salmeterolo).

Beclometasone + formoterolo è risultato non inferiore a budesonide + formoterolo nel migliorare il  $FEV_1$  al mattino pre-dose dal baseline alla settimana 48, ma la differenza nel tasso di esacerbazioni/anno non è stato differente tra i trattamenti. Beclometasone + Formoterolo ha migliorato significativamente l'inizio della broncodilatazione rispetto a fluticasone + formoterolo, sebbene non sia chiaro quale sia la rilevanza clinica di questo esito. Il profilo di sicurezza dell'associazione in commercio già da anni è noto.

La CRF decide, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza, di inserire questa estensione di indicazione in PTR.

Vilanterolo + fluticasone è stato confrontato in diversi studi, verso vilanterolo da solo, fluticasone e placebo per una durata massima di un anno, riducendo il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi e ha migliorato il  $FEV_1$  dopo 24 settimane rispetto al placebo, ma non al vilanterolo da solo.

L'unico studio con disegno di superiorità verso l'associazione fluticasone + salmeterolo non ha raggiunto l'esito primario: la differenza della media pesata del  $FEV_1$  (0-24 h dopo la dose) alla 12° settimana è stata di 22 ml, inferiore al limite definito come clinicamente rilevante di 60 ml.

Dal punto di vista della sicurezza, nei due studi ad un anno, si sono verificati più frequentemente casi di polmonite e fratture non traumatiche (effetti già noti nei pazienti trattati con associazioni contenenti corticosteroidi) nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al gruppo trattato con vilanterolo, non è stata effettuata però una analisi statistica dei risultati. Negli altri studi tali eventi si verificano con frequenze simili. La CRF decide di inserire anche questa associazione in PTR in virtù della monosomministrazione giornaliera, del device maneggevole e di un costo giornaliero allineato a quello delle altre associazioni.

*\*I documenti PTR 229\* n.278\* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e sono consultabili on-line 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/2016/8779

IN FEDE

Antonio Brambilla