

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 23678 del 23/12/2019 BOLOGNA

Proposta: DPG/2019/24066 del 23/12/2019

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO NOVEMBRE 2019 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: LUCA BARBIERI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Luca Barbieri

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm.ii.;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 2416 del 29 dicembre 2008 relativa agli "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 ss.mm., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 468 del 10 aprile 2017 relativa al "Sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";
- le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 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 deliberazione di Giunta regionale n. 468/2017;
- le deliberazioni della Giunta Regionale n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 del 29 febbraio 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, n. 3 dell'11 gennaio 2017 n. 1059 del 3 luglio 2018 relative all'organizzazione dell'Ente Regione e alle competenze delle Direzioni Generali e dei dirigenti;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- 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 di Giunta regionale n. 122 del 28 gennaio 2019 di "Approvazione Piano triennale di prevenzione della corruzione 2019-2021";
- la propria determinazione n. 19191 del 23 ottobre 2019 di ulteriore aggiornamento e integrazione della determinazione n.14887/2018 ad oggetto "Nomina dei responsabili del procedimento del servizio assistenza territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della l.241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della l.r.32/1993";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario

Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;

- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";
- n. 909 del 5 giugno 2019 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco di cui all'art.36 della LR 20/2006;

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

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

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

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 21664 del 21/11/2019, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 17 ottobre 2019;
- il 14 novembre 2019 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

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

Luca Barbieri

ALLEGATO A

DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 14 NOVEMBRE 2019 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

A10BJ01 EXENATIDE A RILASCIO PROLUNGATO- sc, A RRL Piano terapeutico AIFA cartaceo, PHT (prescrizione a cura delle Strutture diabetologiche individuate dalle Regioni)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in pazienti adulti, a partire da 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando la terapia in uso, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo glicemico."

NUOVE INDICAZIONI RIMBORSATE SSN: nell'ambito della indicazione registrata, la rimborsabilità SSN è estesa all'uso di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad insulina basale e a dapagliflozin.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza di exenatide RP per l'uso in add on ad insulina basale (\pm metformina) o a dapagliflozin (\pm metformina) per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2), inserisce le due indicazioni in PTR, secondo le condizioni di rimborsabilità definite da AIFA per i GLP-1 analoghi.

Recepisce l'aggiornamento del "Piano terapeutico AIFA che definisce le condizioni di rimborsabilità degli agonisti del GLP-1 nel diabete di tipo 2" e che quindi dovrà essere utilizzato per la prescrizione delle nuove indicazioni di exenatide RP. La redazione del PT è in carico alle strutture diabetologiche individuate dalle Regioni, ha una validità temporale massima di 12 mesi e durante tale periodo la continuità di prescrizione può essere garantita dal MMG.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

L'attuale indicazione terapeutica di exenatide RP autorizzata da EMA è: *"in pazienti adulti, a partire da 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando la terapia in uso, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo glicemico."*

Le estensioni di indicazioni:

- in add on a dapagliflozin è stata autorizzata da EMA in agosto 2017,
- in add on ad insulina basale è stata autorizzata da EMA in novembre 2017

entrambe queste indicazioni sono state recentemente negoziate con AIFA per la rimborsabilità SSN (GU 249 del 23 ottobre 2019).

La rimborsabilità SSN segue i criteri previsti dal piano terapeutico cartaceo per la prescrizione di GLP-1 analoghi elaborato da AIFA, in duplice o triplice terapia di associazione con farmaci ipoglicemizzanti orali (dapagliflozin o insulina basale \pm metformina).

L'uso del farmaco si colloca genericamente nel contesto individuato dalle raccomandazioni riportate nel documento "Linee guida terapeutiche n. 5: Nuovi farmaci per la cura del diabete, con particolare riferimento a incretino-mimetici (DPP-4 e GLP-1 a.) e gliflozine (SGLT-2 i.)" (Documento PTR n. 173, aggiornamento di maggio 2016). Per l'uso prevalente, a parità di condizioni cliniche, si dovranno considerare anche i costi (vedi Tabella 1).

Tabella 1. Confronto tra i GPL-1a disponibili sulla base prezzo di acquisto di una penna, equivalente al costo di un mese di un trattamento, alla dose media di mantenimento indicata in scheda tecnica. Aggiornamento a ottobre 2019.

GLP-1 a	Posologia	Prezzo unitario di acquisto al netto degli sconti di legge e negoziati
somministrazione giornaliera		
Liraglutide (L)	1,2 mg QD	meno costoso
	1,8 mg QD	+ 50% vs L
Lixisenatide	20 mcg QD	+ 3% vs L
Exenatide IR	5 mcg - 10 mcg BID	+ 10% vs L
somministrazione settimanale		
Exenatide RP (E)	2 mg QW	meno costoso
Dulaglutide	0,75-1,5 mg QW	+ 3% vs E
Semaglutide	0,25-0,50-1 mg QW	+ 9% vs E

NB tutti i GLP-1 analoghi possono essere associati all'insulina basale; attualmente solo exenatide RP può essere associata al dapagliflozin.

H05AA02 TERIPARATIDE BIOSIMILARE E DI SINTESI CHIMICA (Movymia[®], Teriparatide Teva[®]) – sc, A/79 RR PT

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha preso in esame i farmaci attualmente in commercio o di prossima commercializzazione a base di teriparatide. In particolare:

- **Movymia[®] (biosimilare di Forsteo[®]) autorizzato EMA e negoziato AIFA**
- **Teriparatide Teva (molecola sintesi chimica) autorizzata mediante procedura decentrata e negoziato AIFA**
- **Terrosa[®] (biosimilare di Forsteo[®]) autorizzato EMA, Cnn**

La CRF esprime parere favorevole ad inserire in PTR i farmaci Movymia[®] e Teriparatide Teva, già negoziati ai fini della rimborsabilità da parte di AIFA (G.U. n. 75 del 29.03.2019).

Rispetto al biosimilare Terrosa[®], la CRF sottolinea che poiché la sua registrazione mediante procedura centralizzata si è basata sullo stesso dossier presentato per Movymia[®], trattandosi di un comarketing (stesso produttore, diverso titolare AIC), il suo inserimento in PTR avverrà al momento della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di negoziazione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha valutato i dossier presentati per Movymia[®]/Terrosa[®] e Teriparatide Teva, ai fini della registrazione avvenuta, rispettivamente, mediante procedura centralizzata EMA e mediante procedura decentata, con la Germania come Paese europeo di riferimento.

In particolare, per quanto riguarda Movymia[®]/Terrosa[®]:

- il farmaco è registrato come biosimilare di Forsteo[®] ed è prodotto in cellule di *E. coli*, mediante tecnica del DNA ricombinante, analogamente all'originator;
- a differenza dell'originator, che è disponibile come penna preriempita, il biosimilare è disponibile come cartuccia + penna dedicata (Movymia/Terrosa Pen);
- l'esercizio di comparabilità ha riportato i seguenti risultati:
 - o per quanto riguarda la preclinica: in termini di caratterizzazione fisico-chimica, strutturale e funzionale della molecola e di farmacocinetica e farmacodinamica non clinica, di profilo di tossicità (nell'animale) i dati disponibili confermano la sovrapposibilità del biosimilare all'originator. E' presente nel dossier anche una valutazione di conformità alla normativa ISO di riferimento e di accuratezza nel dosaggio del farmaco per il sistema di somministrazione (cartucce + penna Movymia/Terrosa Pen);

- per quanto riguarda la clinica, è stato condotto un RCT di fase I (PK/PD study RGB 10-001), crossover in doppio cieco, su 54 volontarie sane che ha dimostrato la bioequivalenza farmacocinetica e farmacodinamica del biosimilare rispetto all'originator prodotto in EU;
- nello studio gli eventi avversi osservati dopo singola somministrazione sono risultati sovrapponibili in termini di tipologia e frequenza fra biosimilare ed originator. EMA ha richiesto che nell'ambito del Pharmacovigilance Plan la Ditta titolare AIC conduca uno studio con l'obiettivo specifico di valutarne l'immunogenicità. Lo studio è in corso e se ne attende il completamento entro il 2019.

Per quanto riguarda Teriparatide Teva:

- la registrazione mediante procedura decentrata si è basata su una "hybrid application". La molecola contenuta in Teriparatide Teva viene prodotta mediante un processo di sintesi chimica e non mediante tecnica del DNA ricombinante, a differenza dell'originator Forsteo®. Questa è una strategia produttiva percorribile, trattandosi di un piccolo peptide (34 aminoacidi), che non subisce modifiche secondarie. Il processo di sintesi e purificazione è descritto adeguatamente nel dossier registrativo;
- analogamente a Forsteo®, Teriparatide Teva è disponibile sotto forma di penna preriempita. La validità del prodotto, in base alla documentazione presentata da Teva in fase di registrazione è di 18 mesi mentre è di 2 anni per Forsteo®. Le modalità di conservazione sono analoghe.
- per quanto riguarda la preclinica: in termini di caratterizzazione fisico-chimica, strutturale e funzionale della molecola e di farmacocinetica e farmacodinamica non clinica, di profilo di tossicità (nell'animale) i dati disponibili confermano la sovrapponibilità del biosimilare all'originator. E' presente nel dossier anche una valutazione di conformità alla normativa ISO di riferimento e di accuratezza nel dosaggio del farmaco per il sistema di somministrazione (penna preriempita);
- per quanto riguarda la clinica, è stato condotto un RCT di fase I, crossover, su 72 volontarie sane che ha dimostrato la bioequivalenza farmacocinetica rispetto all'originator;
- nello studio gli eventi avversi osservati dopo singola somministrazione sono risultati sovrapponibili in termini di tipologia e frequenza rispetto all'originator;
- l'Autorità regolatoria che ha valutato il dossier registrativo non ha chiesto alcun approfondimento sulla immunogenicità. Tale scelta è motivata dal fatto che si tratta di un piccolo peptide non glicosilato, la cui comparabilità analitica con l'originator è ben caratterizzata, ed il cui grado di impurezze non evidenzia criticità, per cui non è stato ritenuto necessario valutare in modo specifico l'immunogenicità perché ci si attende che risulti sostanzialmente simile all'originator.

J05AR DOLUTEGRAVIR/RILPIVIRINA – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista infettivologo)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/ml), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o a qualsiasi inibitore dell'integrasi".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la associazione precostituita Dolutegravir/Rilpivirina per l'indicazione nel "trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/ml), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o a qualsiasi inibitore dell'integrasi", esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR come opzione terapeutica da utilizzare nell'ambito delle strategie di "semplificazione" della terapia antiretrovirale.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Le principali LG internazionali e nazionali concordano nel raccomandare, nei pazienti in soppressione virologica stabile da almeno 6 mesi, nell'ambito della semplificazione della terapia antiretrovirale i seguenti regimi terapeutici:

- dolutegravir/rilpivirina
- dolutegravir/lamivudina
- un inibitore delle proteasi (atazanavir o darunavir) boosted (con ritonavir o cobicistat) + lamivudina

in quanto, in base ai dati disponibili in letteratura, tali associazioni hanno dimostrato tassi di rebound della viremia confrontabili con la triplice terapia antiretrovirale.

In particolare per quanto riguarda la associazione dolutegravir/rilpivirina - un inibitore dell'integrasi in associazione preconstituita con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, già da tempo disponibili nella pratica clinica come monocomponenti - le principali prove di efficacia e sicurezza derivano da 2 RCT di fase III multicentrici, in aperto, pubblicati come unico report (studi SWORD 1 e SWORD 2) che hanno dimostrato la non inferiorità dello switch all'associazione rispetto alla prosecuzione del trattamento con la triplice terapia antiretrovirale.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi segnalati sono risultati in linea con quanto atteso per i due farmaci.

SEZIONE DEL PTR DEDICATA ALLE TERAPIE GENICHE/CELLULARI

L01 AXICABTAGENE CILOLEUCEL – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti con:

- linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL);
- linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, inserisce in PTR nella apposita sezione per terapie geniche/cellulari il prodotto per terapia genica CAR-T: Axicabtagene Ciloleucel per il "trattamento di pazienti adulti con:

- linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL);
- linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)

refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica", secondo i criteri di eleggibilità definiti dal Registro web based AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella G.U. n. 264 del 11.11.2019 è stata pubblicata la determina relativa alla negoziazione della seconda terapia genica/cellulare CAR-T.

Axicabtagene Ciloleucel è stato autorizzato da EMA nell'agosto 2018 e designato come farmaco orfano già a partire da dicembre 2014; ha ricevuto la rimborsabilità da AIFA a novembre 2019, classificato come H OSP, con riconoscimento della innovatività terapeutica.

Con delibera regionale n. 1134 del 08/07/2019 è stata individuata l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Unità Operativa Complessa di Ematologia - quale Centro Hub per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T per i pazienti dell'Emilia-Romagna.

Successivamente con determina n. 14293 del 01/08/2019 è stata costituita una "Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T nella regione Emilia-Romagna (Commissione CAR-T) col compito di supportare l'Amministrazione regionale nel perseguimento dei seguenti obiettivi:

- individuare i criteri di selezione per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento CAR T (pazienti candidabili)
- condividere le modalità di invio dei pazienti candidabili al centro abilitato al trattamento
- definire i criteri per individuare le modalità di accesso ai servizi nelle diverse fasi del trattamento dei pazienti candidati al trattamento

- definire il piano attuativo di gestione dei tempi d'attesa per garantire in modo equo l'erogazione dei trattamenti nei tempi utili al raggiungimento dei migliori risultati clinici e in armonia con eventuali indicazioni nazionali
- definire il fabbisogno regionale sulla base dei dati epidemiologici e individuare le eventuali criticità nell'offerta terapeutica
- promuovere in maniera condivisa la collaborazione dei servizi e dei professionisti coinvolti nelle varie fasi del trattamento
- definire i criteri di follow-up clinico e di monitoraggio delle attività del centro abilitato al trattamento.”

La commissione ha iniziato i suoi lavori il 5 settembre u.s. e sta procedendo alla realizzazione degli obiettivi assegnati.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI/INDICAZIONI GIA' VALUTATI DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO.**L01XC17 NIVOLUMAB – ev, H OSP REGISTRO AIFA WEB BASED**

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

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 295 del 17 dicembre 2019 è stata pubblicata la determina che definisce rimborsabilità e prezzo di nivolumab a seguito della negoziazione della indicazione per l'uso in monoterapia per il trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa. AIFA ha riconosciuto la innovatività terapeutica a tale indicazione.

Le raccomandazioni elaborate dal GReFO rispetto all'indicazione erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 14 febbraio 2019.

L'estensione di indicazione di nivolumab viene inserita in PTR.

L'utilizzo del farmaco deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

Trattamento: nivolumab [*pazienti In stadio III resecati, BRAF mutati*]

Raccomandazione GReFO: Nei pazienti adulti con melanoma maligno in stadio III° resecato, con mutazione di BRAF, nivolumab, in adiuvante, potrebbe essere utilizzato”.

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

Trattamento: nivolumab [*pazienti in stadio III, resecati non mutati e pazienti in stadio IV resecati (NED) - mutati e non mutati*]

Raccomandazione GReFO: “Nei pazienti adulti con melanoma maligno in stadio III resecato non mutato e nei pazienti in stadio IV, NED, mutato e non mutato, nivolumab in adiuvante potrebbe essere utilizzato”

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

Indicatori di uso atteso: in via di definizione.

L01XC18 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP REGISTRO AIFA WEB BASED**NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

“trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV”. **INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA**

“in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino” **INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA**

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 290 dell'11 dicembre 2019 sono state pubblicate le determine che definiscono regime di rimborsabilità e prezzo di pembrolizumab per le indicazioni nel:

- trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV;
- uso in monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino.

Per entrambe le indicazioni AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata.

Le raccomandazioni elaborate dal GReFO rispetto a tali indicazioni erano già state approvate dalla CRF nelle riunioni del 16 maggio 2018 (linfoma di Hodgkin classico) e del 14 novembre 2019 (carcinoma uroteliale).

Di conseguenza tali indicazioni vengono inserite in PTR con le relative raccomandazioni di seguito riportate:

- a. trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV

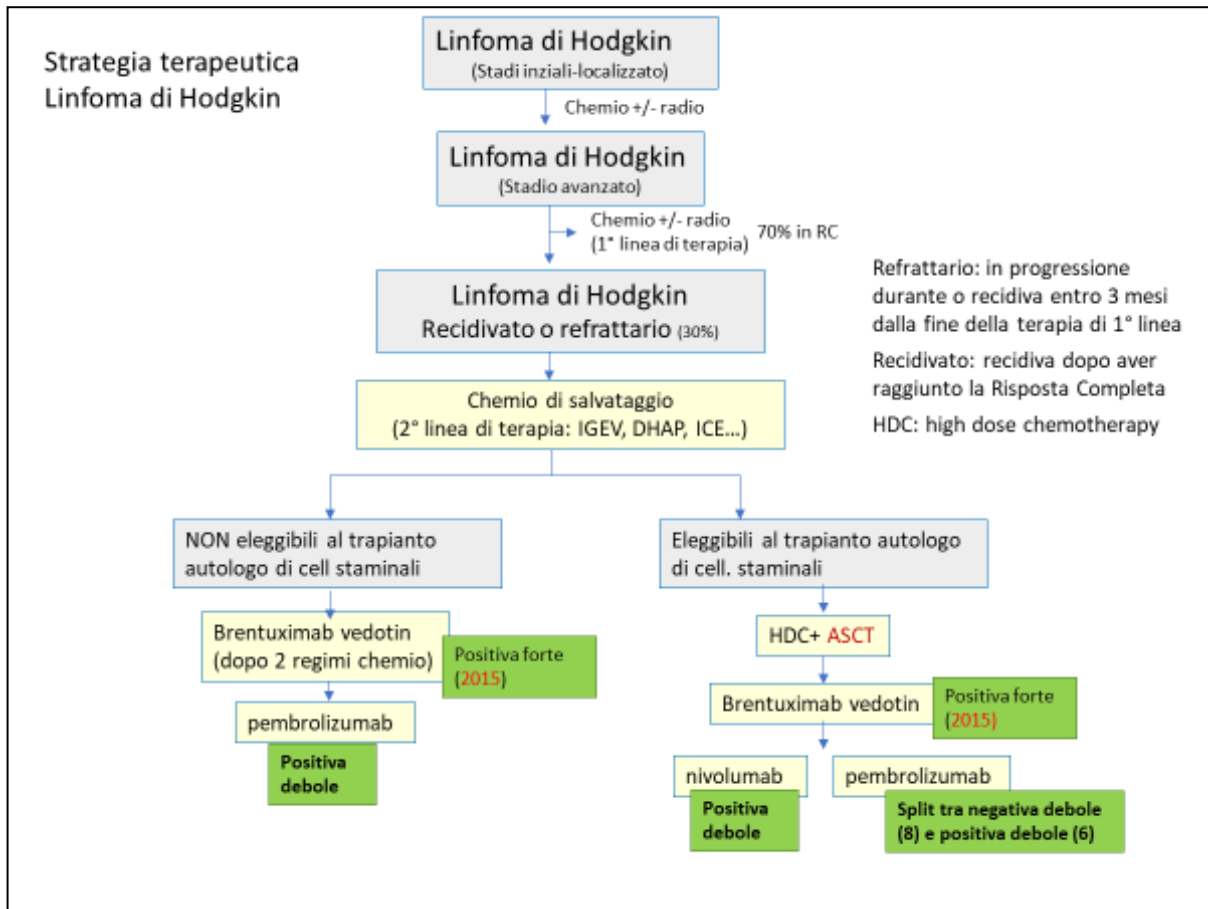
Trattamento: pembrolizumab (dopo trapianto e brentuximab)

Raccomandazione GReFO: Il Panel è risultato sostanzialmente diviso fra la raccomandazione negativa debole (8 votazioni) e positiva debole (6 votazioni) **PANEL SPLIT** sulla base di evidenze considerate di qualità **molto bassa** ed un rapporto benefici/rischi **incerto**

Trattamento: pembrolizumab (pazienti ineleggibili e a trapianto, dopo brentuximab)

Raccomandazione GReFO: "Nei pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico, recidivato o refrattario, che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV, Pembrolizumab potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)" Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia di pembrolizumab nel trattamento del cHL



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

Indicatori di uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno: In via di definizione per entrambe le raccomandazioni.

b. uso in monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

Trattamento: pembrolizumab (dopo precedente chemioterapia contenente platino)

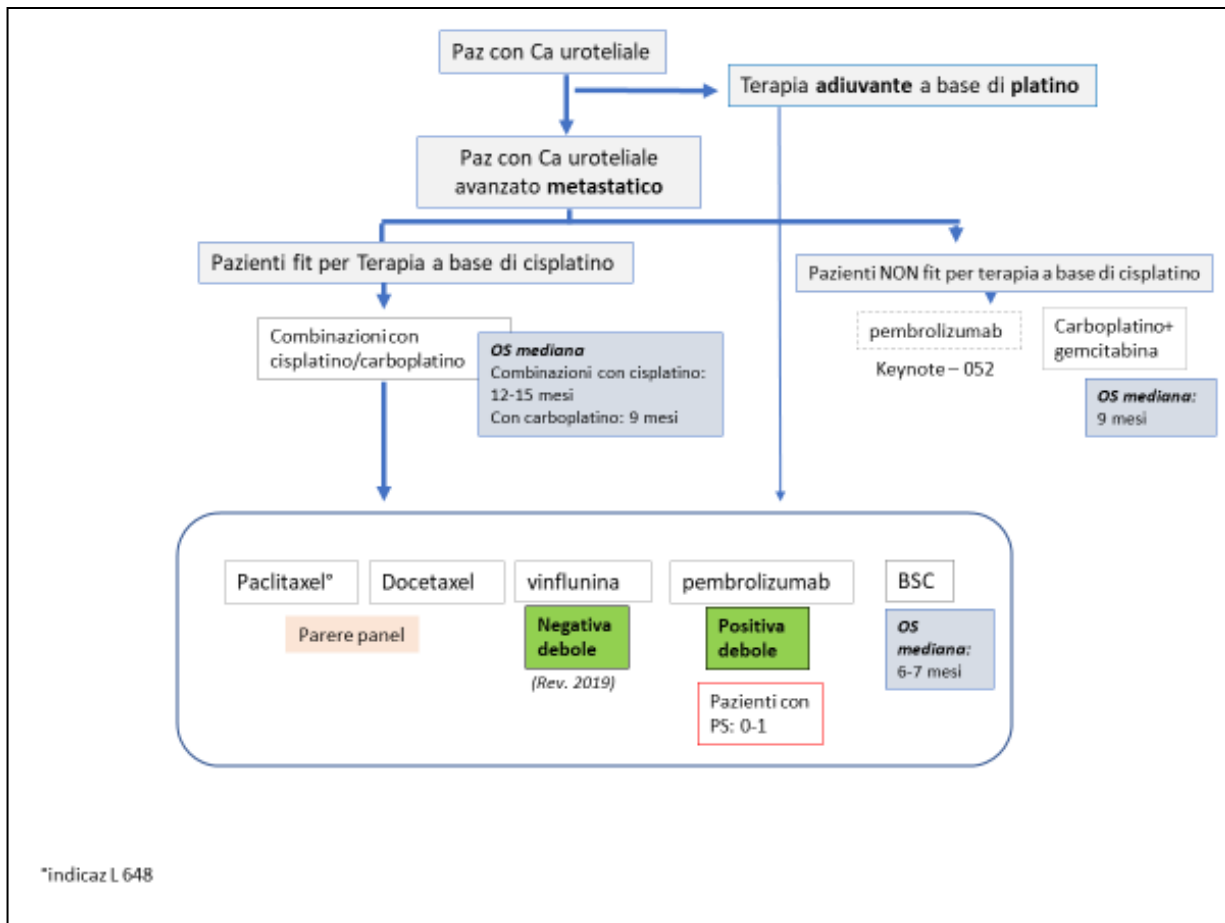
Raccomandazione GReFO: “Nei pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino, pembrolizumab potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)” Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Contestualmente, è stato rivalutato il ruolo in terapia di vinflunina, ed è stata formulata dal GReFO la seguente raccomandazione che sostituisce quella riportata nell'aggiornamento di gennaio 2019 del Documento PTR n. 136* “Vinflunina. Carcinoma a cellule transazionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico”:

Trattamento: vinflunina

Raccomandazione GReFO: “Nei pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino, vinflunina NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)” Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e un rapporto benefici/rischi **INCERTO**

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia di pembrolizumab e vinflunina nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico



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

Indicatori di uso atteso in regione Emilia-Romagna: in via di definizione per entrambe le raccomandazioni.

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

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

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

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 294 del 16 dicembre 2019 è stata pubblicata la determina che definisce regime di rimborsabilità e prezzo di dabrafenib e trametinib a seguito della negoziazione dell'uso nella terapia adiuvante del melanoma. AIFA ha riconosciuto alla associazione la innovatività terapeutica.

Le raccomandazioni elaborate dal GReFO rispetto all'indicazione erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 14 febbraio 2019.

Di conseguenza l'estensione di indicazione di dabrafenib + trametinib viene inserita in PTR.

L'utilizzo della associazione deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

Trattamento: dabrafenib in associazione a trametinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico con mutazione di BRAF, non pretrattati con anti-BRAF nella fase metastatica, dabrafenib in associazione a trametinib potrebbe essere utilizzato”. Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.

L01XE35 OSIMERTINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo, pneumologo, internista) REGISTRO AIFA WEB BASED

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)”. **INNOVATIVITA' TERAPEUTICA**

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 280 del 29 novembre 2019 è stata pubblicata la determina che definisce regime di rimborsabilità e prezzo di osimertinib a seguito della negoziazione della indicazione per l'uso “in monoterapia per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)”. AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività terapeutica.

Le raccomandazioni elaborate dal GReFO rispetto all'indicazione erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 14 febbraio 2019.

L'indicazione viene inserita in PTR con la relativa raccomandazione di seguito riportata:

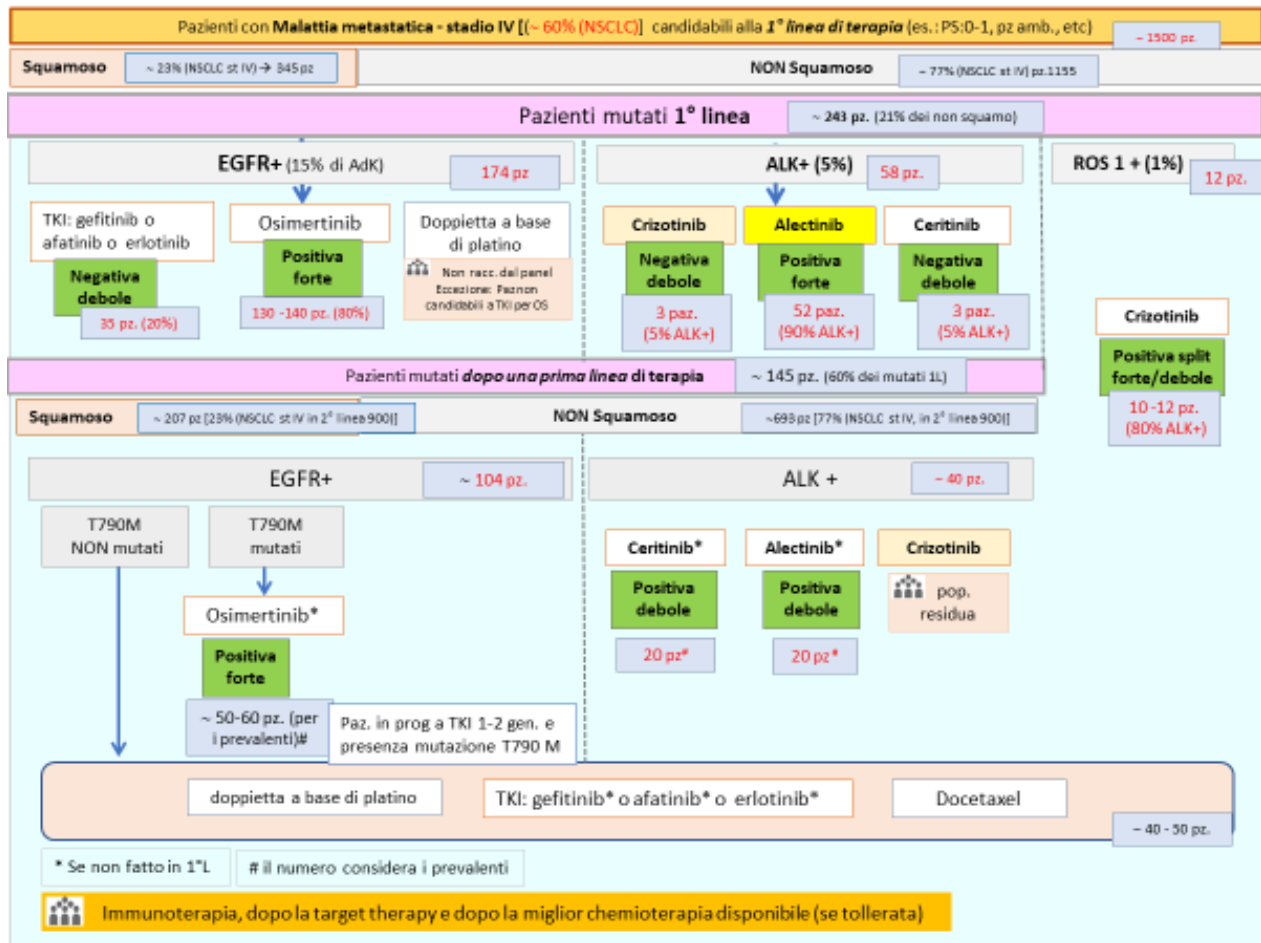
Trattamento: osimertinib (1° linea)

Raccomandazione GReFO: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), osimertinib deve essere utilizzato”. Raccomandazione **POSITIVA FORTE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: inibitore della EGFR-TK - erlotinib, afatinib o gefitinib (1° linea)

Raccomandazione GReFO: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), un inibitore della EGFR-TK, erlotinib, afatinib o gefitinib, **NON** dovrebbe essere utilizzato”. Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Figura 3. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico nei pazienti mutati



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

Indicatori di uso atteso in regione Emilia-Romagna: in via di definizione; i numeri riportati in figura 3 potranno subire modifiche in fase di stesura definitiva del documento.

L01XE50 ABEMACICLIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2): in associazione con un inibitore delle aromatasi o fulvestrant come terapia endocrina iniziale o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 291 del 12 dicembre 2019 è stata pubblicata la determina di riclassificazione di abemaciclib a seguito della negoziazione della indicazione nel trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata.

Le raccomandazioni elaborate dal GReFO rispetto ai trattamenti a base di inibitori delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6) disponibili per la terapia ormonale del tumore mammario localmente avanzato/metastatico in pazienti con recettori ormonali positivi (RO) e recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER-2) negativo erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 18 settembre 2019.

Il farmaco è inserito in PTR. L'utilizzo deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA nell'ambito delle raccomandazioni di seguito riportate:

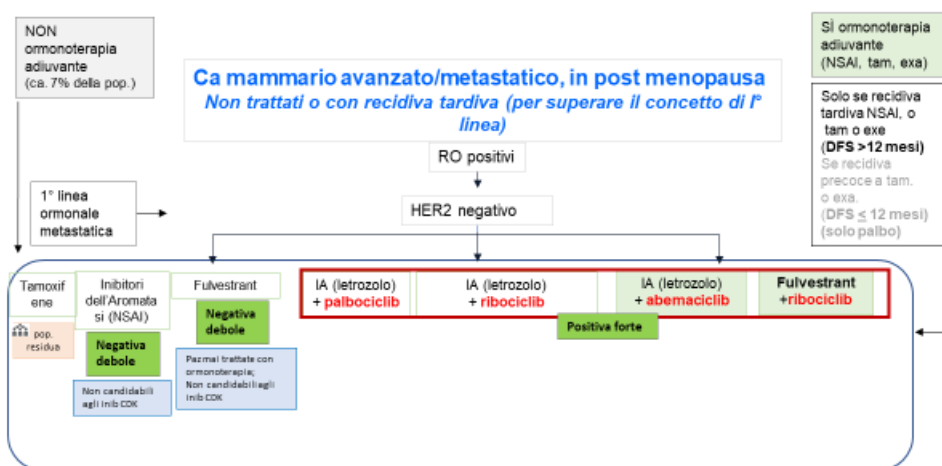
Pazienti naive per endocrinoterapia in malattia metastatica oppure in recidiva tardiva (post-menopausa)

Trattamenti: **palbociclib** +Inibitore dell'aromatasi, **ribociclib**+Inibitore dell'aromatasi, **abemaciclib**+Inibitore dell'aromatasi, **ribociclib**+fulvestrant.

Raccomandazione: "Nelle pazienti in postmenopausa con tumore mammario RO positivo/HER2 negativo, in stadio localmente avanzato o metastatico, non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva **dopo oltre 12 mesi** dalla fine della endocrinoterapia adiuvante, un inibitore delle chinasi ciclina dipendente (CDK4/6), **palbociclib, ribociclib o abemaciclib** in associazione a un **inibitore dell'aromatasi** oppure **ribociclib in associazione a fulvestrant, deve essere utilizzato**".

Per ogni trattamento è stata formulata una raccomandazione **POSITIVA FORTE**, sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

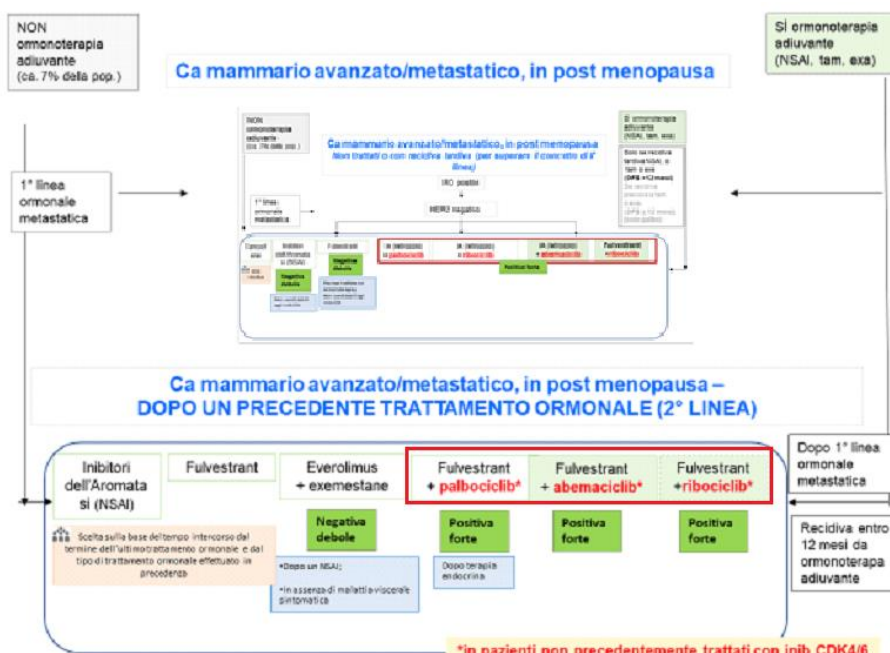
Figura 4. flow chart per la definizione del posto in terapia degli inibitori delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6) disponibili per la terapia ormonale del tumore mammario localmente avanzato/metastatico nelle pazienti in postmenopausa non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva dopo oltre 12 mesi dalla fine della endocrinoterapia adiuvante



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

Pazienti pretrattate con endocrinoterapia in malattia metastatica o in recidiva precoce (*post-menopausa*)
Trattamenti: palbociclib+fulvestrant, ribociclib+fulvestrant, abemaciclib+fulvestrant
Raccomandazione: “Nelle pazienti in postmenopausa con tumore mammario RO positivo/HER2 negativo, in stadio localmente avanzato o metastatico, dopo endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva **entro 12 mesi** dalla fine della endocrinoterapia adiuvante, un inibitore delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6), **palbociclib, ribociclib o abemaciclib**, in associazione a **fulvestrant** deve essere utilizzato”.

 Per ogni trattamento è stata formulata una raccomandazione **POSITIVA FORTE**, sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Figura 5. flow chart per la definizione del posto in terapia degli inibitori delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6) disponibili per la terapia ormonale del tumore mammario localmente avanzato/metastatico nelle pazienti in postmenopausa dopo endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva entro 12 mesi dalla fine della endocrinoterapia adiuvante


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

 Poiché, per entrambi gli scenari clinici, alle associazioni previste è stata attribuita una raccomandazione positiva forte (vedi riquadro rosso nelle figure 4 e 5), il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento, nell'ambito di un inibitore della chinasi ciclino dipendente CDK4/6 (palbociclib o ribociclib o abemaciclib) in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

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