

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica: DETERMINAZIONE n° 20635 del 22/12/2016

Proposta: DPG/2016/21205 del 20/12/2016

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO NOVEMBRE E DICEMBRE 2016 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 213/2016

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: KYRIAKOULA PETROPULACOS in qualità di Direttore generale

Luogo di adozione: BOLOGNA data: 22/12/2016

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE IL RESPONSABILE

sostituito in applicazione dell'art. 46 comma 3 della L.R. 43/01 e della Delibera 2416/2008 e s.m.i., che stabilisce che le funzioni relative ad una struttura temporaneamente priva di titolare competono al dirigente sovraordinato, dal Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE, KYRIAKOULA PETROPULACOS

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. 193 del 27 febbraio 2015, n. 628 del 29 maggio 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 e 1681 del 17 ottobre 2016;

Richiamate altresì le determinazioni:

- n. 7098 del 29 aprile 2016 recante "Conferimento incarichi dirigenziali presso la Direzione generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- n. 16722 del 26 ottobre 2016 recante "Incarico ad interim di responsabile del servizio assistenza territoriale. Conferma deleghe in capo ad alcuni dirigenti professional", così come modificata con determinazione n. 17348 del 07/11/2016,

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 (<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.17000 del 31 ottobre 2016, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della CRF del 6 ottobre e 31 ottobre 2016;
- che il 10 novembre 2016 e il 1 dicembre 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 duecentoquarantatre 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 duecentoquarantatre 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.

Kyriakoula Petropulacos

Decisioni adottate nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 10 novembre e 1 dicembre 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

AGGIORNAMENTO DOCUMENTO PTR N.211 "FARMACI EQUIVALENTI CLASSIFICATI IN CLASSE C(nn)"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, presa visione di una criticità rilevatasi nel corso delle gare di acquisto rispetto all'interpretazione delle affermazioni contenute nel documento PTR N.211* sui "Farmaci equivalenti classificati in classe C(nn)", decide di modificarne il testo nel modo seguente: «.....*Fanno eccezione a tale percorso di valutazione i farmaci equivalenti che vengono commercializzati in C(nn) in attesa della negoziazione della rimborsabilità.....Ritiene inoltre che il fatto che il prezzo di questi farmaci debba ancora essere negoziato non rappresenta di per sé un ostacolo alla loro acquisizione da parte delle Aziende Sanitarie attraverso procedura regionale in concorrenza, fermo restando il riallineamento del prezzo a negoziazione avvenuta se la scontistica negoziata con AIFA, dovesse essere più favorevole.*»

A02BD08 BISMUTO SUBCITRATO + TETRACICLINA + METRONIDAZOLO - os, A RR

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "In combinazione con omeprazolo, è indicato per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* e per la prevenzione delle recidive di ulcera peptica in pazienti con ulcere da *H. pylori* attive o pregresse".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR l'associazione bismuto subcitrato + tetraciclina + metronidazolo per l'impiego - in combinazione con omeprazolo – nella eradicazione di *Helicobacter pylori* raccomandandone l'uso come trattamento di seconda linea, dopo fallimento della triplice terapia, per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* (come stabilito da Maastricht V/Florence Consensus Report 2016).

La CRF raccomanda, inoltre, che al fine di ridurre il rischio di fallimento della terapia eradicante con possibili ripercussioni sulla insorgenza di resistenze ai chemioterapici impiegati, vengano tenuti in considerazione i seguenti elementi all'atto della prescrizione:

- la sussistenza effettiva di una indicazione alla eradicazione di HP;
- la epidemiologia locale, con particolare riferimento alle resistenze agli antimicrobici impiegati in particolare in caso di ritrattamento di pazienti sintomatici in cui è fallito un primo regime terapeutico eradicante;
- la necessità di una adeguata educazione del paziente, tenuto conto della complessità degli schemi terapeutici impiegati, sia per quanto riguarda il numero di unità posologiche da assumere giornalmente che per la durata stessa della terapia, al fine di garantirne l'aderenza.

In considerazione del fatto che in Regione è stato riscontrato un elevato tasso di resistenza dell'*Helicobacter pylori* ad eritromicina e metronidazolo la CRF ritiene utile che tale informazione venga diffusa ai clinici prescrittori.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

L'associazione bismuto subcitrato + tetraciclina + metronidazolo è stata recentemente autorizzata per la terapia eradicante di *Helicobacter pylori* (HP) nei pazienti sintomatici con ulcera peptica attiva o pregressa. Si tratta di una associazione preconstituita di principi attivi da tempo utilizzati, nell'ambito di vari schemi, tra cui appunto quello presente in tale combinazione, per questa finalità.

Nell'RCT registrativo principale [Malfertheiner P et al. 2015], condotto in Centri europei, la terapia quadrupla omeprazolo/bismuto subcitrato/tetraciclina/metronidazolo della durata di 10 giorni è risultata superiore alla terapia tripla "standard" omeprazolo/amoxicillina/claritromicina della durata di 7 giorni in termini di percentuale di pazienti in cui si ottiene la eradicazione di HP. Inoltre, a differenza della terapia tripla, con la terapia quadrupla si sono ottenute percentuali di eradicazioni comparabili sia in assenza di resistenze a metronidazolo e claritromicina che in presenza di germi resistenti ad uno o entrambi gli antimicrobici. Va comunque ricordato che questo dato, seppur potenzialmente rilevante per la pratica clinica, va interpretato

con cautela, data la bassa numerosità dei pazienti che presentavano una resistenza ad entrambi gli antimicrobici.

Inoltre, la durata della terapia standard di confronto era quella effettivamente raccomandata nei Paesi europei all'epoca in cui lo studio è stato disegnato (2008/2009) mentre oggi ne viene raccomandato il prolungamento a 10 giorni o a 14 giorni, secondo le Consensus pubblicate nel 2016 (Consensus di Toronto e Maastricht V/Florence Consensus), in quanto diversi fattori, tra cui il riscontro di un aumento della frequenza di isolamento di ceppi di HP resistenti comportano tassi di fallimento ritenuti inaccettabili con terapie di durata settimanale.

In un RCT multicentrico [Laine L et al 2003] precedentemente pubblicato, condotto in Centri americani, in cui la terapia quadrupla contenente bismuto era stata confrontata con la terapia tripla, entrambe somministrate per 10 giorni, come raccomandato dall'American College of Gastroenterology [Chey WD et al 2007], i tassi di eradicazione complessivi con la terapia quadrupla sono risultati sovrapponibili a quelli della terapia tripla della durata di 10 giorni. Tuttavia, mentre con la terapia quadrupla si sono ottenute percentuali di eradicazione simili indipendentemente dalla presenza di resistenza al metronidazolo, con la triplice terapia le percentuali di fallimento sono risultate superiori in presenza di resistenza alla claritromicina.

La CRF si è espressa a favore dell'inserimento del farmaco in PTR, tenuto conto delle prove di efficacia sopra riassunte e delle seguenti considerazioni riguardanti più in generale la terapia eradicante:

- attualmente le principali Linee Guida sono concordi nel raccomandare di eradicare HP nei pazienti sintomatici con diagnosi endoscopica di ulcera peptica attiva o con storia di ulcera peptica, con gastrite cronica con atrofica multifocale, linfoma gastrico e nei pazienti già sottoposti a resezione gastrica parziale per cancro gastrico o con familiarità per cancro gastrico. L'opportunità di eradicare HP in altre condizioni (es. pazienti con dispepsia, anemia sideropenica, da carenza di vitamina B12 di eziologia non definita, porpora trombocitopenica idiopatica, malattia da reflusso gastroesofageo / esofago di Barrett) è, invece, controversa;
- secondo le LG dell'American College of Gastroenterology del 2007 una terapia tripla contenente un PPI + amoxicillina o metronidazolo + claritromicina della durata di almeno 10 giorni rappresenta il regime di 1° scelta per eradicazione di HP nei pazienti mai trattati. Tale terapia, in base ai dati di letteratura disponibili, è associata a percentuali di eradicazione compresi tra il 70-80%; il suo successo è strettamente legato alla compliance del paziente, al contesto locale e del singolo paziente relativo alle resistenze di HP agli antimicrobici somministrati. Durate inferiori non sono raccomandate in quanto comportano tassi di fallimento elevati;
- negli ultimi anni l'aumento delle resistenze legato all'uso estensivo degli antibiotici e a problemi generali di compliance alla terapia hanno comportato un aumento del tasso di fallimenti e, di conseguenza, la necessità di dover ripetere il trattamento eradicante, con una frequenza sempre maggiore. In particolare, per quanto riguarda la Regione Emilia Romagna, i dati disponibili per il 2015 e per i primi 8 mesi 2016 indicano per gli isolati di HP percentuali di resistenza a claritromicina e metronidazolo superiori al 50%;
- a questo proposito, va sottolineato che le due Consensus recentemente pubblicate concordano nel raccomandare la terapia quadrupla contenente sali di bismuto in alternativa alla terapia tripla contenente il fluorochinolone levofloxacina come regime di 1° scelta per la eradicazione di HP in 2° linea, dopo il fallimento di un primo ciclo di terapia eradicante;
- va, inoltre, osservato che il problema delle resistenze ai fluorochinoloni ha assunto negli ultimi anni una notevole rilevanza e la disponibilità di una opzione alternativa consente di non impiegare regimi comprendenti tale classe di farmaci, allo scopo di ridurre la pressione antibiotica su tutti gli stipiti batterici;
- la terapia quadrupla contenente bismuto comporta l'assunzione di un numero di capsule maggiore rispetto agli altri regimi disponibili, in base ai dati di letteratura, sembra presentare un profilo analogo per quanto riguarda la tollerabilità. Poiché la compliance è fondamentale ai fini della efficacia, assume una notevole importanza l'informazione e la condivisione col paziente della scelta terapeutica.

G04BE10 Avanafil – os, A RR, PHT, NOTA AIFA 75

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento della disfunzione erettile nell’uomo adulto. Perché sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR l’avanafil, la cui prescrizione e distribuzione dovrà avvenire secondo le modalità già previste per gli altri inibitori della fosfodiesterasi-5 inseriti in PTR, ovvero:

- prescrizione attraverso il Piano Terapeutico Regionale (Doc. PTR N.245) degli inibitori della fosfodiesterasi-5. Il Piano Terapeutico Regionale potrà essere rilasciato dagli specialisti del SSR (dipendenti o convenzionati) che corrispondono a quelli previsti dalla Nota AIFA (ovvero andrologi, urologi, endocrinologi e neurologi);
- distribuzione in esclusiva erogazione diretta per consentire l’effettiva presa in carico del paziente.

MOTIVAZIONE CRF

Da settembre 2016 è disponibile avanafil nei dosaggi da 100 mg e 200 mg, un nuovo inibitore della fosfodiesterasi-5 (IPD-5), soggetto a Nota AIFA 75; tuttavia l’aggiornamento di tale nota non è stato ancora pubblicato.

Viene presentata una tabella di sintesi sulla rimborsabilità degli IPD-5 ad oggi in RER:

- SILDENAFIL: è a carico del SSN con Nota Aifa 75 solo per alcuni farmaci generici e solo per il dosaggio da 25 mg in confezione da 8 compresse;
- TADALAFIL: è a carico del SSN con Nota Aifa 75 solo il dosaggio da 20 mg in confezione da 12 compresse;
- AVANAFIL: è a carico del SSN con Nota Aifa 75 i dosaggi da 100 mg e 200 mg in confezione da 12 compresse;
- VARDENAFIL: è attualmente classificato in classe C per tutti i dosaggi e confezionamenti.

Inoltre in RER, è prescrivibile a carico SSR anche il sildenafil nei dosaggi da 50 mg e da 100 mg per effetto della DGR 958/2016 in quanto:

- nella maggioranza dei pazienti con età > di 40 anni, medullosesi o sottoposti a prostatectomia radicale i farmaci maggiormente prescritti sono il tadalafil al dosaggio di 20 mg e il sildenafil al dosaggio da 50 o 100 mg;
- il sildenafil al dosaggio da 50 mg e 100 mg (classe C) ha un costo di acquisizione per compressa inferiore di almeno il 65% sia rispetto a quello del sildenafil da 25 mg sia rispetto al tadalafil al dosaggio di 20 mg.

Tutti gli IPD-5 sono prescrivibili attraverso uno specifico Piano Terapeutico Regionale (Doc. PTR N.245), rilasciato dagli specialisti andrologi, urologi, endocrinologi e neurologi del SSR (dipendenti o convenzionati). Inoltre la distribuzione di tali farmaci è in esclusiva erogazione diretta per consentire una effettiva presa in carico del paziente.

Da un’analisi dei consumi e della spesa del Flusso AFO per il 2015 è emerso che :

- il tadalafil rappresenta circa il 90% della spesa e dei consumi totali della categoria degli IPD-5 e il dosaggio da 20 mg continua a rappresenta in assoluto quello maggiormente utilizzato; tale principio attivo a breve perderà la copertura brevettuale;
- i consumi del sildenafil sono per lo più attribuibili al dosaggio da 100 mg ed in misura minore ai dosaggi da 50 e 25 mg
- il vardenafil viene utilizzato in misura contenuta (3% del totale).

L’avanafil al dosaggio da 100 mg e 200 mg ha un costo per compressa nettamente inferiore (dal 40% al 60%) a quello del tadalafil da 20 mg in Classe SSN A/75.

Pertanto al fine di favorire la concorrenza tra in diversi IPD-5, la CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR di avanafil.

H01CB05 PASIREOTIDE LAR – im, A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialista: internista, endocrinologo), Pt - PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pz adulti con acromegalia per i quali l’intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento di pasireotide LAR in PTR.

La CRF ha, inoltre:

- **recepito la decisione della Agenzia Italiana del Farmaco di abolire la Nota 40;**
- **deciso di mantenere i Centri prescrittori già individuati per la prescrizione di tali farmaci nell’ambito della nota 40. In accordo con la Nota di chiarimento di AIFA, la prescrizione di tutti i farmaci precedentemente ricompresi nella Nota per le indicazioni trattamento di acromegalia e tumori neuroendocrini (octreotide, lanreotide e pasireotide LAR) dovrà avvenire mediante la compilazione di un Piano terapeutico.**

MOTIVAZIONE CRF

Pasireotide è un analogo della somatostatina. La formulazione a lunga durata d’azione (pasireotide pamoato) per uso i.m. è stata registrata mediante procedura centralizzata per il trattamento di pazienti adulti con acromegalia per i quali l’intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina.

La somministrazione del farmaco, come con gli altri analoghi della somatostatina a lunga durata d’azione indicati in 1° linea per il trattamento dell’acromegalia (octreotide LAR e lanreotide LAR) è mensile (1 iniezione ogni 28 giorni).

I principali studi presentati a supporto della registrazione di pasireotide LAR sono due RCT di superiorità:

- uno condotto in pazienti naïve alla terapia medica in cui il farmaco è stato confrontato con octreotide LAR. Lo studio è durato 12 mesi, al termine dei quali i pazienti con malattia biochimicamente controllata o che a giudizio dello sperimentatore avevano ottenuto un beneficio dalla terapia hanno proseguito il trattamento in corso e quelli che non avevano ottenuto un controllo della malattia sono passati da pasireotide LAR ad octreotide o viceversa, a seconda del trattamento effettuato nei primi 12 mesi;
- l’altro in pazienti in cui la terapia con uno degli analoghi LAR - octreotide o lanreotide - non aveva prodotto un controllo soddisfacente della malattia. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere pasireotide o a proseguire la terapia in corso. Lo studio è durato 6 mesi.

In entrambi gli RCT l’esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che otteneva un controllo biochimico della malattia, definito come valori di GH < 2,5mcg/L e livelli di IGF-1 entro i limiti di normalità per età e sesso, rispettivamente a 12 mesi per il 1° studio e a 6 mesi per il 2°.

In entrambi gli studi pasireotide LAR si è dimostrato superiore al comparator. Per quanto riguarda gli eventi avversi, si è osservata con pasireotide una frequenza maggiore di iperglicemie e diabete di nuova insorgenza rispetto agli altri analoghi della somatostatina.

Al termine dei 26 mesi di trattamento, nei pazienti naïve, le differenze osservate a 12 mesi tra pasireotide LAR ed octreotide LAR in termini di percentuale di pazienti con controllo biochimico della malattia si sono pressoché annullate.

Tenuto conto di tale risultato e della maggior frequenza di diabete riscontrata nei pazienti trattati con pasireotide, EMA ha considerato il rapporto beneficio/rischio di tale farmaco non favorevole nei naïve ed ha deciso di autorizzarlo unicamente per l’indicazione nel trattamento dei pazienti non responder agli altri analoghi della somatostatina, dove la maggior frequenza di tale evento avverso è controbilanciata dalla possibilità di ottenere un beneficio in termini di controllo della malattia e riduzione delle dimensioni dell’adenoma ipofisario.

Le più recenti Linee Guida e Consensus sul trattamento dell’acromegalia (Endocrine Society 2014; Acromegaly Consensus Group 2014) concordano nel raccomandare l’uso degli analoghi della somatostatina come farmaci di 1° scelta per il controllo dei sintomi della malattia nei pazienti nei quali la rimozione chirurgica dell’adenoma ipofisario che ne è la causa non è possibile o non è stata risolutiva. Nei pazienti in cui non si ottiene un controllo biochimico della malattia con gli analoghi, raccomandano di utilizzare l’antagonista del GH pegvisomant, da solo o in associazione agli analoghi.

Finora sono stati disponibili gli analoghi della somatostatina octreotide e lanreotide, le cui formulazioni LAR rappresentano quelle maggiormente utilizzate per la possibilità della somministrazione mensile (quelle a rilascio immediato devono essere somministrate 2 volte al giorno con maggior disagio per il paziente).

Pasireotide LAR rappresenta, quindi, una ulteriore opzione terapeutica nei pazienti non responder agli altri analoghi, prima di introdurre l'antagonista del GH pegvisomant.

AGGIORNAMENTO DOC PTR N.290 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DI DALBAVANCINA" E DOC PTR N.291 "SCHEDA DI PRESCRIZIONE REGIONALE DELLA DALBAVANCINA".

DECISIONE DELLA CRF

AIFA ha recepito e negoziato per dalbavancina, la posologia che prevede una unica somministrazione da 1500 mg. Di conseguenza è stata modificata anche la scheda AIFA cartacea.

La CRF recepisce tale posologia, tra l'altro le evidenze erano già state presentate durante la discussione per l'inserimento del farmaco e riportate nella scheda di valutazione di dalbavancina, Documento PTR N.290*. Viene quindi modificata anche la scheda di prescrizione regionale Documento PTR N.291*, prevedendo anche la singola infusione da 1500 mg.

J02AC05 ISAVUCONAZOLO os, ev – A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: infettivologo, ematologo), PHT; H OSP

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato negli adulti per il trattamento di: aspergilloso invasiva, mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antimicotici."

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N.294 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO ISAVUCONAZOLO"

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N.2 "CONFRONTO TRA AMFOTERICINE LIPOSOMIALI E I NUOVI ANTIFUNGINI SISTEMICI VORICONAZOLO E CASPOFUNGIN, MAGGIO 2003".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco isavuconazolo, per le indicazioni registrate con le seguenti considerazioni:

- **Aspergilloso invasiva (IA)**

Isavuconazolo può trovare indicazione come terapia alternativa in pazienti con aspergilloso invasiva che non tollerano il voriconazolo a causa di effetti indesiderati gravi (epatotossicità, reazioni cutanee o disturbi visivi), pur avendone ottimizzate le concentrazioni ematiche, o a causa del rilievo di un prolungamento dell'intervallo QT prima o durante la terapia con altro antimicotico e che possono beneficiare del trattamento orale.

Isavuconazolo può essere utilizzato anche in quei pazienti con IA che presentano una CrCl <50 mL/min e richiedono una terapia endovenosa, dal momento che la sua formulazione non contiene ciclodestrina.

- **Mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato.**

Isavuconazolo appare efficace come terapia primaria e di salvataggio per i pazienti con mucormicosi anche se le evidenze provengono da uno studio su un piccolo numero di pazienti (n= 37) e da studi non comparativi. Quando l'isavuconazolo viene utilizzato come terapia primaria, i risultati appaiono simili a quelli ottenuti con amphotericina B. Considerati gli effetti collaterali dell'amfotericina B, la necessità della somministrazione ev, le limitate evidenze che sostengono l'utilizzo del posaconazolo in terapia primaria e l'impossibilità di utilizzarlo ev in pazienti con ridotta funzionalità renale, isavuconazolo può essere un'opzione nella terapia primaria di mucormicosi.

Viene inoltre approvata la Scheda di valutazione del farmaco isavuconazolo, Documento PTR N.294*.

Viene inoltre eliminato il Documento PTR N.2 "Confronto tra amfotericine liposomiali e i nuovi antifungini sistemici Voriconazolo e Caspofungin, maggio 2003".

MOTIVAZIONE CRF

Nello studio che ne ha valutato l'efficacia nella aspergillosi invasiva, isavuconazolo si è dimostrato non inferiore a voriconazolo, terapia di riferimento per la patologia in oggetto, sull'esito primario mortalità per ogni causa al giorno 42.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il confronto tra i due farmaci risente del disegno dello studio, che prevedeva una dose fissa del voriconazolo, non adattata alle esigenze del paziente, diversamente da quanto si verifica nella pratica clinica.

Per la mucormicosi, patologia rara, è stato effettuato uno studio in aperto ad un solo braccio con isavuconazolo in 37 pazienti, di seguito appaiati in un disegno caso controllo con pazienti inseriti nel registro Fungiscope e prevalentemente in trattamento con amfotericina B, il trattamento standard per questa patologia.

Lo studio ha evidenziato esiti simili di isavuconazolo rispetto ad amfotericina B, sia come dati pubblicati in letteratura che come confronto indiretto con i casi del registro, con un profilo di tollerabilità in accordo con quanto già evidenziato nello studio di registrazione per l'aspergillosi invasiva. L'analisi dettagliata delle prove di efficacia è presentata nella scheda di valutazione del farmaco isavuconazolo, Documento PTR N.294.

L01XE31 NINTEDANIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: pneumologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato negli adulti per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF)."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver visionato gli studi clinici del nintedanib, farmaco indicato nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (FPI), esprime parere favorevole alla sua inclusione in PTR.

La CRF ha formulato quindi la seguente raccomandazione condivisa con i Pneumologi dei Centri individuati dalla Regione per la loro prescrizione.

In assenza di studi di confronto diretto fra pirfenidone e nintedanib e di elementi clinici conclusivi per decidere se e quando iniziare il trattamento con l'uno o l'altro farmaco, non è attualmente possibile esprimersi circa la sovrapponibilità clinica fra i due farmaci: la scelta fra pirfenidone e nintedanib dovrà essere fatta caso per caso sulla base delle caratteristiche e della storia clinica e farmacologica del singolo paziente, nel rispetto delle sue preferenze.

La prescrizione di pirfenidone e nintedanib è riservata ai Centri di pneumologia in possesso dei seguenti specifici requisiti:

- competenza nella diagnostica, terapia e follow-up dei pazienti con IPF,
- esperienza consolidata nella gestione di tale patologia (partecipazione a tutti gli studi registrativi con farmaci per la IPF o consulenza a centri che effettuano trapianti polmonari).

Ai fini della prescrizione di pirfenidone e nintedanib dovrà essere compilata la scheda AIFA di raccolta dati e follow up nel rispetto dei criteri di arruolamento in essa definiti.

Come unico criterio di sospensione del trattamento o che può giustificare lo switch fra un farmaco e l'altro è stata individuata:

- la persistenza di effetti collaterali che impediscono la prosecuzione del trattamento nonostante un controllo ottimale delle modalità di assunzione.

Inoltre i Responsabili dei Centri prescrittori hanno sottolineato che non esistono prove a supporto dell'efficacia clinica dello switch da un farmaco all'altro nei pazienti non responder o in caso di un rapido declino dell'FVC.

A breve sarà pubblicata, sul sito ER-Salute, una scheda di valutazione sui farmaci per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica, contenente le raccomandazioni sul posto in terapia di nintedanib e pirfenidone concordate con i centri prescrittori.

MOTIVAZIONE CRF

Rispetto al ruolo in terapia di pirfenidone e nintedanib nel trattamento dei pazienti con FPI, sono stati consultati in modo estemporaneo i clinici dei centri prescrittori regionali che hanno espresso una serie di considerazioni ed evidenziato alcune criticità circa la sovrapponibilità di pirfenidone e nintedanib nell'uso clinico.

In particolare la discussione è stata focalizzata sul significato del dato di mortalità per tutte le cause e correlata alla malattia in possesso del solo pirfenidone, dato che risulta statisticamente significativo rispetto al placebo solo in una pooled analysis degli studi clinici registrativi e sul dato di riduzione delle riacutizzazioni. Rispetto a quest'ultimo esito solo nintedanib ha valutato negli RCT registrativi (studi INPULSIS) su una popolazione

prevalentemente caucasica, come endpoint secondari il tempo alla prima riacutizzazione e la % di pazienti con almeno una riacutizzazione, con risultati non concordanti; solo in un'analisi post-hoc che raggruppa i risultati di uno studio di fase 2 (TOMORROW) e dei due studi di fase 3 registrativi (studi INPULSIS) nintedanib ha dimostrato una riduzione significativa del tempo alla prima riacutizzazione.

Per pirfenidone invece l'andamento delle riacutizzazioni (come singolo esito) è stato valutato solo in studi su popolazioni asiatiche che presentano rispetto alla caucasica un'epidemiologia ed un'espressione fenotipica dell'IPF diversa.

Il Gruppo di lavoro ha quindi concluso che dai dati disponibili erano possibili solo confronti indiretti su esiti non sovrapponibili e che ciò rendeva impossibile la definizione del posto in terapia di un farmaco rispetto all'altro. Anche la possibilità di passare da un farmaco all'altro in caso di insuccesso terapeutico non è sostenuta da studi di confronto o da casistiche ad hoc.

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED SUI FARMACI ELABORATE DAL GRUPPO GReFO: "FARMACI PER IL CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO CASTRAZIONE RESISTENTE. ABIRATERONE, ENZALUTAMIDE, DOCETAXEL, RADIUM 223 DICLORURO, CABAZITAXEL".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce nel Prontuario Terapeutico regionale l'estensione di indicazione di enzalutamide relativamente all'utilizzo nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata.

La CRF approva le raccomandazioni aggiornate dal Panel GReFO rispetto a tutti i farmaci considerati nel tumore della prostata metastatico castrazione resistente.

RACCOMANDAZIONI NEL SETTING:

1° STEP DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI SINTOMATICI/PAUCISINTOMATICI

- **Abiraterone:**

"Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), asintomatici o lievemente sintomatici, abiraterone insieme a prednisone o prednisolone, come primo step di trattamento, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

- **Enzalutamide:**

"Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), asintomatici o lievemente sintomatici, enzalutamide, come primo step di trattamento, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

- **Docetaxel:**

Il Panel è risultato sostanzialmente diviso fra la raccomandazione negativa debole e positiva debole

Raccomandazione non formulata in assenza di accordo del Panel. Evidenze considerate di qualità bassa e rapporto benefici/rischi incerto-favorevole.

- **Manipolazione ormonale (prosecuzione del trattamento) con uno o più farmaci ormonali di prima generazione e vigile attesa continuando la terapia ormonale in corso:**

Accordo del Panel: "L'assenza di valutazioni di provata efficacia rispetto alla manipolazione ormonale con uno o più farmaci ormonali di prima generazione e alla strategia di vigile attesa con la terapia ormonale in corso, non consente di formulare raccomandazioni. il Panel, tuttavia, non ne suggerisce l'utilizzo in quanto considerate pratiche cliniche non di provata efficacia".

Raccomandazioni non formulate in assenza di prove di efficacia e sicurezza. Parere espresso attraverso accordo del Panel.

RACCOMANDAZIONI NEL SETTING: 1° STEP DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI SINTOMATICI

- Docetaxel:

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), *sintomatici*, come *primo step di trattamento*, docetaxel insieme a prednisone o prednisolone, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa e rapporto benefici/rischi incerto-favorevole.

- Radio 223 dicloruro:

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), *sintomatici*, come *primo step di trattamento*, Radio 223 dicloruro potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa e rapporto benefici/rischi incerto-favorevole.

RACCOMANDAZIONI NEL SETTING: 2° STEP DI TRATTAMENTO DOPO DOCETAXEL

Il Panel ha inoltre confermato le raccomandazioni già formulate in precedenza per i farmaci del tumore della prostata metastatico castrazione resistente come secondo step di trattamento, Doc PTR 252/2015 e 225/2015.

- Abiraterone nei pazienti con PS: 0-1

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, *con PS: 0-1*, abiraterone insieme a prednisone o prednisolone deve essere utilizzato”.

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

- Abiraterone nei pazienti con PS>2

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel insieme a prednisone o prednisolone, *con PS \geq 2*, abiraterone insieme a prednisone o prednisolone 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 rapporto benefici/rischi incerto.

- Enzalutamide nei pazienti con PS: 0-1

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, *con PS:0-1*, enzalutamide deve essere utilizzato”

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

- Enzalutamide nei pazienti con PS>2

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel insieme a prednisone o prednisolone, *con PS \geq 2*, enzalutamide 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 rapporto benefici/rischi incerto.

- **Radio 223 dicloruro**

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, *radio 223 dicloruro* potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

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

- **Cabazitaxel nei pazienti con PS: 0-1**

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, *con PS: 0-1*, cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone **NON** dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

- **Cabazitaxel nei pazienti con PS>2**

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione (in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT), in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, *con PS ≥ 2*, cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone **NON** deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa rapporto benefici/rischi incerto-sfavorevole

RACCOMANDAZIONI NEL SETTING: 2° STEP DI TRATTAMENTO DOPO ORMONOTERAPIA DI SECONDA GENERAZIONE

- **Docetaxel dopo ormonoterapia:**

Il Panel, in assenza di studi specifici sulla sequenza di utilizzo di docetaxel dopo un precedente trattamento con ormonoterapia di seconda generazione, non formula una raccomandazione, ma esprime il seguente parere:

“il Panel concorda sulla possibilità d’uso di docetaxel nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, in progressione dopo un trattamento di prima linea con abiraterone o enzalutamide, in funzione della plausibilità biologica e del differente meccanismo d’azione che caratterizza le terapie”.

Raccomandazione non formulata, in assenza di studi (RCT) di sequenza, parere espresso attraverso l’accordo del Panel.

- **Ormonoterapia di 2° generazione in sequenza**

Il Panel, in assenza di RCT sull’efficacia della sequenza di enzalutamide dopo abiraterone o viceversa (prima o dopo la chemioterapia con docetaxel) nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, non formula una raccomandazione, ma esprime il seguente parere:

“L’assenza di evidenze non supporta l’utilizzo dei due farmaci in sequenza, per cui il Panel si esprime negativamente sulla sequenza enzalutamide dopo abiraterone o viceversa (prima o dopo la chemioterapia con docetaxel)”.

Raccomandazione non formulata in assenza di studi (RCT) di sequenza. Parere espresso attraverso l’accordo del Panel.

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno: *in via di definizione*

Commento del Panel sulla scelta della ormonoterapia di 2° generazione

In presenza di raccomandazioni di pari verso e forza e in assenza di motivazioni cliniche specifiche, il panel concorda inoltre sul fatto che, nell'uso prevalente, il clinico, nella scelta del farmaco, debba tener conto del rapporto costo/opportunità.

I documenti saranno a breve pubblicati sul sito ER-Salute.

L01XX45 CARFILZOMIB - ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione o con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia."

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED SUI FARMACI ELABORATE DAL GRUPPO GReFO SUI FARMACI DISPONIBILI PER LA TERAPIA DEL MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA (2° LINEA).

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce nel Prontuario Terapeutico regionale l'estensione di indicazione di lenalidomide nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto e approva le raccomandazioni GReFO che il Panel ha formulato sui farmaci disponibili per la prima linea di terapia del mieloma multiplo sintomatico mai trattato e non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo.

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico regionale carfilzomib in associazione a lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia e approva le raccomandazioni GReFO che il Panel ha formulato sui farmaci disponibili per la terapia del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo una prima linea di terapia (2° linea).

RACCOMANDAZIONI PER LA 1° LINEA DI TERAPIA:

- **Lenalidomide**

Il Panel è risultato sostanzialmente diviso fra la raccomandazione positiva debole e negativa debole.

Raccomandazione non formulata in assenza di accordo del Panel. Evidenze considerate di qualità bassa e rapporto benefici/rischi incerto

- **Bortezomib**

"Nei pazienti con mieloma multiplo sintomatico, mai trattato e non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo, un regime a base di bortezomib deve essere utilizzato"

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

- **Talidomide**

" Nei pazienti con mieloma multiplo sintomatico, mai trattato e non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo, un regime a base di talidomide (MPT) **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 rapporto benefici/rischi incerto.

- **Bendamustina**

"Nei pazienti con mieloma multiplo sintomatico, mai trattato e non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo, un regime a base di bendamustina **NON** deve essere utilizzato"

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa e rapporto benefici/rischi incerto/sfavorevole.

Uso atteso dei farmaci per il mieloma multiplo di nuova diagnosi in Regione Emilia-Romagna per anno:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto, il numero atteso dei pazienti da trattare con le associazioni di farmaci e le

caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

- **Bortezomib (VMP)**—> in pazienti con mieloma multiplo sintomatico, di nuova diagnosi, non eleggibili a trapianto: circa 210-240 trattamenti/anno.
- **Lenalidomide (Rd)** —> in pazienti con mieloma multiplo sintomatico, di nuova diagnosi, non eleggibili a trapianto: circa 70-85 trattamenti/anno.
- **Talidomide (MPT)- Bendamustina (Benda-P) - Melfalan+ Prednisone (MP)**—>in pazienti con mieloma multiplo sintomatico, di nuova diagnosi, non eleggibili a trapianto, che non possono trarre beneficio o presentano comorbidità per gli altri trattamenti disponibili: circa 20 trattamenti/anno.

Le stime dei pazienti possono essere soggette a ulteriori piccole modifiche da parte del panel GReFO.

RACCOMANDAZIONI PER LA 2° LINEA DI TERAPIA

- **Carfilzomib + lenalidomide + desametasone:**

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, carfilzomib in associazione a lenalidomide e desametasone (KRd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

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

- **Bortezomib in monoterapia**

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, bortezomib **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 rapporto benefici/rischi incerto.

- **Bortezomib + desametasone**

Accordo del Panel: “l’assenza di studi clinici randomizzati di efficacia e sicurezza sul confronto tra Bortezomib-Desametasone e Bortezomib nei pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario, non consente di formulare raccomandazioni. Sono disponibili alcuni studi di fase II che hanno dimostrato che l’aggiunta del Desametasone nei casi di risposta subottimale a Bortezomib nel mieloma multiplo in recidiva migliora l’ORR e la profondità di risposta”.

Raccomandazione non formulata in assenza di RCT di fase III. Parere espresso attraverso accordo del Panel. Il Panel concorda, inoltre, sul possibile utilizzo di desametasone in aggiunta a bortezomib nei casi di risposta subottimale a Bortezomib.

- **Bortezomib + doxorubicina liposomiale**

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, bortezomib in associazione a doxorubicina liposomiale (VPLD) **NON** deve essere utilizzato.”

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

- **Lenalidomide + desametasone**

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, lenalidomide in associazione a desametasone (RD) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Uso atteso dei farmaci per il mieloma multiplo recidivato o refrattario in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario dopo almeno una prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare con le associazioni di farmaci e le

caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

- Carfilzomib in associazione a lenalidomide e desametasone (KRd) —>circa 105 trattamenti/anno.
Si tratta di pazienti con multiplo recidivato o refrattario dopo almeno una linea di terapia, in buone condizioni generali, con malattia aggressiva, per i quali il clinico abbia effettuato una attenta valutazione del rischio cardiovascolare.
- Lenalidomide in associazione a desametasone (RD) —> circa 70 trattamenti/anno.
Si tratta di pazienti con multiplo recidivato o refrattario dopo almeno una linea di terapia, non eleggibili ad una tripletta e che hanno effettuato come prima linea di terapia un trattamento con bortezomib (VMP).
- Bortezomib in monoterapia—> circa 70 trattamenti/anno.
- Bortezomib + doxorubicina liposomiale—> non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare dal trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Le stime dei pazienti possono essere soggette a ulteriori piccole modifiche da parte del panel GReFO
I documenti saranno a breve pubblicati sul sito ER-Salute.

L01XE38 COBIMETINIB – os, H/RNRL (oncologo) REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA (in arrivo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Cobimetinib è indicato in associazione a vemurafenib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, a seguito della Determina n. 1204/2016 pubblicata in GU n. 230 del 01/10/2016 che classifica il farmaco in classe H e regime RNRL (specialista oncologo), inserisce in PTR cobimetinib per l'indicazione terapeutica “in associazione a vemurafenib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600”, già disponibile come uso compassionevole e con raccomandazioni approvate dalla CRF (determina 8419 del 26/05/2016; Documento PTR N.280).

La prescrizione di cobimetinib in associazione a vemurafenib deve avvenire attraverso il registro web AIFA (in arrivo), in attesa dell'attivazione del registro la prescrizione dovrà essere effettuata in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA .

Vemurafenib in associazione a cobimetinib invece rimane concedibile a carico del SSN per l'inclusione nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della L. 648/96 (GU n.256 del 3/11/2015, in vigore dal 18/11/2015).

RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL GRUPPO DI LAVORO FARMACI NEUROLOGICI – FARMACI PER LA MALATTIA DI PARKINSON (MdP) SULL'USO DEGLI INIBITORI DELLE MAO B (RASAGILINA E SAFINAMIDE) NEL TRATTAMENTO DELLA MdP.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento delle Raccomandazioni sui farmaci appartenenti alla classe dei MAO B inibitori (iMAOB) per il trattamento della malattia di Parkinson (MdP) elaborate dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci neurologici – Farmaci per la Malattia di Parkinson, con alcune precisazioni:

- MdP in fase iniziale:

Raccomandazione 1 – Rasagilina in persone con MdP in stadio iniziale/non fluttuante

- Nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante, rasagilina in monoterapia non dovrebbe essere utilizzata di norma, ma solo in pazienti di età ≤ 70 anni in alternativa alle altre terapie (L-dopa o dopaminoagonisti). Entro 6 mesi dall'introduzione bisogna valutare l'efficacia del trattamento, che va sospeso se si dimostra privo di benefici o se si associa a comparsa di reazioni avverse. Il GdL suggerisce l'utilizzo del prodotto a base di rasagilina dotato del rapporto costo/opportunità più favorevole.

Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE formulata sulla base di: evidenze considerate di qualità molto bassa, bilancio benefici/rischi incerto.

- **MdP in fase avanzata/fluttuante:**

Raccomandazione 2 a– Uso della rasagilina in persone con MdP in stadio avanzato/fluttuante:

- **Nelle persone con MdP in stadio avanzato/fluttuante candidate al trattamento con un farmaco appartenente alla classe degli iMAOB, in associazione con L-dopa, finalizzato a ridurre le fluttuazioni motorie, il GdL suggerisce l'utilizzo di rasagilina. Nella scelta del preparato da utilizzare dovrà essere privilegiato quello dotato del rapporto costo/opportunità più favorevole.**

Raccomandazione POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di: evidenze considerata di qualità bassa, bilancio benefici/rischi incerto.

Raccomandazione 2 b– Uso della safinamide in persone con MdP in stadio avanzato/fluttuante:

- **Nelle persone con MdP in stadio avanzato/fluttuante candidate al trattamento con un farmaco appartenente alla classe degli iMAOB, in associazione con L-dopa, finalizzato a ridurre le fluttuazioni motorie, il GdL suggerisce un utilizzo di safinamide limitato ai casi in cui la rasagilina non sia tollerata.**

Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa e bilancio benefici/rischi incerto.

La CRF rimanda le raccomandazioni sopra riportate al GdL regionale per conoscenza.

**I documenti PTR n. 211*, 290*, 291*, 294* 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

Kyriakoula Petropulacos, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE, in sostituzione del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale temporaneamente privo di titolare 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/2016/21205

IN FEDE

Kyriakoula Petropulacos