

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 20586 del 04/11/2021 BOLOGNA

Proposta: DPG/2021/20997 del 03/11/2021

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO DI SETTEMBRE 2021 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE, INTEGRATO DALLE DECISIONI DEL 24 SETTEMBRE E DEL 26 OTTOBRE 2021.

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 909 del 5 giugno 2019 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco di cui all'art.36 della LR 20/2006;

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

Richiamate le Determinazioni del Direttore Generale cura della Persona, Salute e Welfare:

- n. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 22770 del 18/12/2020 "Proroga della Commissione Regionale del Farmaco fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da COVID-19";
- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 17075 del 17/09/2021, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della CRF del 24 giugno e del 22 luglio 2021;
- il 16 settembre 2021 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, successivamente integrato con le decisioni del 24 settembre e del 26 ottobre 2021, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte

approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamati:

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

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

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 83/2020: "Approvazione Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della trasparenza 2020-2022", ed in particolare l'allegato D "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.ii.;

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

- n. 1059 del 3 luglio 2018 "Approvazione degli incarichi dirigenziali rinnovati e conferiti nell'ambito delle direzioni generali, agenzie, e istituti e nomina del Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza (RPCT), del Responsabile dell'anagrafe per la stazione appaltante (Rasa) e del Responsabile della protezione dei dati (DPO);

Richiamate:

- la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20202 del 13/11/2020 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

- la determinazione del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale n. 20945 del 21 novembre 2020 di "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";

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

Attestato che la sottoscritta dirigente non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

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

Fabia Franchi

ALLEGATO A

DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 16 SETTEMBRE 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR, INTEGRATE DA DECISIONI URGENTI CONDIVISE IN DATA 24 SETTEMBRE E 26 OTTOBRE 2021

A10BJ05 DULAGLUTIDE – sc, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, diabetologo, geriatra), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all’esercizio fisico:

- come monoterapia quando l’uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle combinazioni, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 [dell’RCP]”.

NUOVA INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: nell’ambito dei criteri di rimborsabilità dei GLP1 RA definiti dal Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione degli agonisti del GLP-1R nel diabete di tipo 2, è rimborsato l’uso nell’ambito di una terapia di associazione con un SGLT2 inibitore o con un SGLT2 inibitore e metformina.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 279 “SCHEDE DI VALUTAZIONE DI DULAGLUTIDE”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della estensione delle indicazioni di dulaglutide all’uso in associazione agli SGLT2 inibitori (gliflozine) per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Viene di conseguenza aggiornato il Documento PTR n. 279* Scheda di valutazione di Dulaglutide.

La prescrizione del farmaco da parte dei Centri diabetologici deve avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione degli agonisti del GLP-1R nel diabete di tipo 2.

La CRF ha preso atto che i due nuovi dosaggi in penna preriempita del farmaco (3 mg e 4,5 mg) saranno disponibili a partire dall’inizio del 2022, pertanto pur essendo tali dosaggi previsti dal Piano terapeutico AIFA, non risultano attualmente prescrivibili.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

A luglio 2018 EMA ha autorizzato l’uso di dulaglutide in add on ad un regime ipoglicemizzante a base di una gliflozina con o senza metformina sulla base dei risultati di un RCT che ne ha dimostrato la superiorità rispetto al placebo in add on allo stesso regime nell’ottenere una riduzione dei livelli di HbA1c in pazienti con DM di tipo 2 non a target.

A novembre 2020 è stata autorizzata la commercializzazione delle penne preriempite da 3 mg e 4,5 mg al fine di ottenere “un ulteriore controllo glicemico” rispetto alla dose di mantenimento precedentemente autorizzata di 1,5 mg una volta alla settimana. Secondo quanto riportato in RCP, è prevista la possibilità di incrementare la posologia in modo graduale ad intervalli di almeno 4 settimane. La dose di 4,5 mg una volta alla settimana rappresenta la dose massima attualmente autorizzata.

L’estensione di indicazioni del farmaco ed i nuovi dosaggi sono stati negoziati contestualmente da AIFA e la determina di rimborsabilità è stata pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 213 del 06.09.2021.

Dulaglutide è classificata in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, diabetologo, geriatra), PHT e la prescrizione da parte degli specialisti dei Centri diabetologici deve avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA cartaceo “per la prescrizione degli agonisti del GLP-1R nel diabete di tipo 2”, che è stato opportunamente aggiornato. Il Piano ha la durata massima di 12 mesi e nel corso della validità la continuità di prescrizione può essere affidata al MMG.

L01BC02 FLUOROURACILE (5-FU) (crema al 4%) – loc, A/95 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento topico della cheratosi attinica non ipercheratosica, non ipertrofica (grado I e II della scala di Olsen) del viso, delle orecchie e/o del cuoio capelluto negli adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito l’aggiornamento della Nota AIFA 95 che definisce le condizioni per la prescrizione a carico dell’SSN dei farmaci per il trattamento topico della cheratosi attinica (AK) pubblicato nella G.U. n. 98 del 24 aprile 2021, con il quale AIFA ha incluso tra i principi attivi prescrivibili per le forme di AK non ipercheratosica non ipertrofica la crema al 4% di 5-fluorouracile ed ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR. La crema al 4% di 5-fluorouracile è disponibile in commercio dalla fine di luglio 2021. Viene confermata l’erogazione mediante distribuzione diretta per tutti i principi attivi ricompresi in Nota AIFA 95, su prescrizione da parte degli Specialisti dermatologi operanti presso le Strutture Sanitarie pubbliche della Regione Emilia-Romagna.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 327 “GLI ANTICORPI MONOCLONALI NELLA TERAPIA DOMICILIARE DEL COVID-19 DI RECENTE INSORGENZA DI GRADO LIEVE-MODERATO. DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato in data 24.09.2021 l’aggiornamento del Documento di indirizzo regionale sull’uso degli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare di recente insorgenza di grado lieve/moderato. (Documento PTR N. 327*). L’aggiornamento del Documento viene reso immediatamente disponibile sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha preso in esame ed approvato l’aggiornamento di settembre del Documento “Gli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato. Documento di indirizzo regionale” (Documento PTR n. 327).

In particolare, sono stati rivisti, rispetto all’aggiornamento di giugno 2021:

- i **criteri di selezione** dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19, sulla base dell’aggiornamento degli stessi da parte di AIFA
- le **raccomandazioni** sull’uso di bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nei **pazienti domiciliari immunocompetenti** con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una forma grave (raccomandazioni 1 e 2): il Gruppo di lavoro ha ritenuto, infatti, che ai fini della somministrazione una tempistica di 7 giorni dalla prima insorgenza dei sintomi possa rappresentare un tempo che si concilia maggiormente, rispetto ai 5 giorni inizialmente indicati, con le esigenze organizzative locali ed al contempo consente di preservare l’efficacia del trattamento essendo poco probabile dal punto di vista fisiologico che si sia ottenuta nel paziente la formazione spontanea di anticorpi contro il virus in tale arco temporale.

Sono state, inoltre, formulate:

- una **raccomandazione** (raccomandazione 3) relativamente all'uso di **casirivimab/imdevimab "ad alte dosi" (4g + 4g) nei pazienti sieronegativi ospedalizzati** per COVID-19;
- una **raccomandazione** (raccomandazione 4) relativamente all'uso di **sotrovimab nei pazienti domiciliari immunocompetenti** con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una forma grave. Il farmaco non è attualmente disponibile ma lo sarà a breve;
- una **raccomandazione** (raccomandazione 5) rispetto alla **scelta del trattamento** da utilizzare in funzione della situazione epidemiologica locale rispetto alle **varianti virali** di SARS-CoV2 circolanti.

Sono state aggiornate le sezioni relative a:

- **Disponibilità degli anticorpi monoclonali in Italia**, ai fini di tenere conto degli aggiornamenti del Decreto-legge che autorizza l'impiego di questi farmaci nel nostro paese, dell'autorizzazione all'uso di sotrovimab e delle indicazioni/vie di somministrazione aggiuntive autorizzate da altri organismi regolatori per le associazioni già in uso;
- **Valutazione delle prove di efficacia**, dove è stato introdotto un capitolo che descrive le prove disponibili per sotrovimab e ne è stata commentata la qualità;
- **Varianti virali e anticorpi monoclonali**. Sono state aggiornate in base a quanto attualmente noto le principali mutazioni di interesse clinico associate alle varianti principali circolanti ed i dati di attività neutralizzante degli anticorpi disponibili rispetto alle varianti di interesse. Sulla base di tali dati, tenuto conto dell'epidemiologia locale definita grazie all'attività di sequenziamento virale della rete dei laboratori coordinata dal Servizio di Prevenzione collettiva e Sanità pubblica, sono state formulate le raccomandazioni rispetto alla scelta dell'anticorpo da impiegare.

Sono, infine, stati aggiornati i **Fogli informativi ed il Consenso informato** e la **Scheda per la proposta di trattamento** per tenere conto della disponibilità di sotrovimab.

L04AB02 INFLIXIMAB (biosimilare) – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA (per le indicazioni nella Colite ulcerosa e nella Psoriasi a placche).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Artrite reumatoide: infliximab in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:

- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai medicinali anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD disease-modifying anti-rheumatic drug), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.
- pazienti adulti con malattia severa, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o con altri DMARD.

In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare.

Malattia di Crohn: infliximab è indicato per:

- il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.
- il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

Colite ulcerosa: infliximab è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o presentano una controindicazione medica a queste terapie.

Spondilite anchilosante: infliximab è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Artrite psoriasica: infliximab è indicato per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora la risposta a precedenti trattamenti con DMARD sia stata inadeguata.

Infliximab deve essere somministrato:

- in associazione con metotrexato
- o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.

Infliximab ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Psoriasi: infliximab è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemici inclusi la ciclosporina, il metotrexato o lo psoralene ultravioletto A (PUVA)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco relativamente al posto in terapia della formulazione in siringhe pre-riempite da 120 mg/ml del biosimilare di infliximab, esprime parere favorevole:

- alla modifica della raccomandazione n. 4 proposta dal Gruppo di Lavoro Regionale sui farmaci nel trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, riportata rispettivamente nel Doc PTR n. 306 “Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa nell’adulto” e Doc PTR n. 324 “Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell’adulto”;
- alla modifica del testo del Quesito 5 proposta dai Gruppi di Lavoro sui farmaci per il trattamento dell’Artrite reumatoide, dell’Artrite Psoriasica e della Psoriasi a placche, rispettivamente del Doc PTR n.204, Doc PTR n. 209 e Doc PTR n. 94.

Tutti documenti sopracitati sono in corso di aggiornamento.

Le prove di efficacia e sicurezza della formulazione SC di infliximab sono state valutate, discusse e descritte nel verbale della riunione della CRF del 22 luglio 2021.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

I farmaci biologici finora disponibili e riportati nel Doc PTR n 306 per il trattamento della **Colite ulcerosa moderata-grave** sono rappresentati da infliximab in formulazione EV, adalimumab in formulazione SC e golimumab in formulazione SC. Il Gruppo di Lavoro regionale ha ritenuto che la nuova formulazione di infliximab da somministrare per via sottocutanea possa rappresentare un'utile opzione terapeutica che consente, nei pazienti con malattia stabilizzata, di facilitare l'uso di questo farmaco nella fase cronica del trattamento.

Quesito 4

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (anti-TNF α)?
Quali i criteri di scelta fra gli anti-TNF α disponibili?
Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF α ?**

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda:

- ♦ **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) **dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa** l'uso di infliximab per via endovenosa (originatore o biosimilare).
- ♦ **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10) il ricorso a un anti-TNF alfa deve essere considerato, **in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**
 - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
 - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

All'interno della classe degli anti-TNF alfa, in assenza di studi di confronto diretto, e sulla base delle attuali prove di efficacia, il GdL raccomanda di considerare: **adalimumab, golimumab e infliximab o un loro biosimilare, come farmaci di riferimento.**

I farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore.

La formulazione di infliximab per via sottocutanea può essere considerata nei pazienti con risposta clinica stabile dopo un trattamento con almeno due dosi di INF per via endovenosa.

Particolare cautela deve essere adottata nell'uso della terapia con farmaci biotecnologici nel paziente di età molto avanzata e/o patologie associate, alla luce del rischio di infezioni gravi.

Il Gruppo di Lavoro ha identificato:

- **alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta dello specifico farmaco.**

In particolare, quando alla CU si associano:

- -manifestazioni oculari (infliximab o adalimumab);
- -psoriasi a placche degli adulti (adalimumab o infliximab);
- -spondiloartriti che richiedano l'utilizzo di un anti-TNF alfa (adalimumab, golimumab, infliximab);
- -idrosadenite (adalimumab);

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, la scelta terapeutica fra anti-TNF alfa disponibili, dovrà **tener conto anche del migliore rapporto costo/opportunità**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Per quanto riguarda il Doc PTR n. 324 "Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn" si riporta di seguito il testo della nuova raccomandazione.

Quesito 4

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?
Quali i criteri di scelta tra i farmaci biologici disponibili?
Quali i dati di sicurezza dei farmaci biologici?

RACCOMANDAZIONE

omissis...In considerazione delle attuali indicazioni registrate (vedi Tabella 13) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

- ♦ **adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustekinumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC**, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:
 - la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
 - solo infliximab ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella MC attiva fistolizzante ed è l'unico anti-TNF α registrato per l'uso in questa condizione,
 - adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
 - i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore; la formulazione di infliximab per via sottocutanea può essere considerata nei pazienti con risposta clinica stabile dopo un trattamento con almeno due dosi di infliximab per via endovenosa.
- ♦ **l'uso di vedolizumab o ustekinumab come prima linea biologica** può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati da AIFA (intolleranza/controindicazioni agli anti-TNF α) e in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta fra i due dovrà considerare la presenza di comorbidità (es. psoriasi a placche per ustekinumab).

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

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi regolatori e registri) e
- con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere riservata nella scelta della strategia terapeutica con farmaci biologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con co-morbidità anche sulla base della scheda tecnica (vedi pag. 28 e 33)

Il GdL infine concorda che l'uso di un farmaco biologico come prima terapia farmacologica (approccio *top-down*) debba essere riservato a casi altamente selezionati di MC attiva in presenza di almeno un fattore suggestivo di andamento aggressivo e invalidante della malattia (vedi descrizione nel testo). Tale approccio terapeutico, si configura *off-label* e come tale va gestita la richiesta del farmaco.

I testi delle raccomandazioni sopra riportate potranno subire delle modifiche per la parte relativa al posto in terapia di vedolizumab, oggetto di discussione da parte del Gruppo di Lavoro regionale nella prossima riunione.

Riguardo alla disponibilità della nuova formulazione per uso sottocutaneo di infliximab biosimilare, il Gruppo di lavoro regionale dei reumatologi e dei dermatologi ha condiviso il seguente commento che verrà inserito nel testo del quesito 5- *Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs*- "Il Gruppo di Lavoro ritiene che la formulazione SC rappresenti una ulteriore opzione terapeutica e potrà essere considerata, esclusivamente nei pazienti già in trattamento con infliximab endovena che per specifiche condizioni cliniche necessitano di mantenere questo anti-TNF alfa." **I documenti regionali relativi al trattamento con farmaci biologici nell'Artrite reumatoide, nell'Artrite psoriasica e nella Psoriasi a placche** in fase di aggiornamento verranno prossimamente ripubblicati sul sito del PTR.

N06BA09 ATOMOXETINA – os, A RNRL (prescrizione dei Centri di riferimento per l'ADHD), PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età, negli adolescenti e negli adulti come parte di un programma di trattamento multimodale. Il trattamento deve essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD come un pediatra, un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o uno psichiatra. La diagnosi deve essere effettuata secondo i criteri stabiliti dall'attuale DSM o dalle linee guida dell'ICD.

Negli adulti deve essere confermata la presenza di sintomi dell'ADHD che erano preesistenti in età infantile. La conferma di terze parti è auspicabile e la somministrazione di atomoxetina non deve essere iniziata se la verifica dei sintomi dell'ADHD in età infantile non è certa. La diagnosi non può essere fatta unicamente sulla base della presenza di uno o più sintomi dell'ADHD. In base alla valutazione clinica, i pazienti devono avere un'ADHD di gravità almeno moderata, come indicato da una compromissione funzionale almeno moderata in 2 o più ambiti (ad esempio sociale, scolastico e/o lavorativo) che interessano diversi aspetti della vita di un individuo”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF considerate:

- le prove di efficacia e sicurezza disponibili per atomoxetina per l'uso nel trattamento dell'ADHD in pazienti adulti in cui sia “confermata la presenza di sintomi dell'ADHD preesistenti in età infantile”, indicazione rimborsata SSN;
- le indicazioni riportate nel Documento “Indirizzi clinico-organizzativi per la diagnosi e il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attività e dell'Attenzione nell'adulto in Emilia-Romagna”, prodotto nel 2018 dal Gruppo di lavoro regionale sull'ADHD, rispetto alla terapia farmacologica, ed in particolare al ruolo in terapia di atomoxetina;
- l'individuazione da parte del Servizio Assistenza Territoriale, di concerto con le Aziende sanitarie, dei Centri per la presa in carico di pazienti pediatrici ed adulti per la diagnosi, trattamento e follow up dell'ADHD, avvenuta nel 2019, a seguito dell'informatizzazione del piano terapeutico per la prescrizione del farmaco su piattaforma web AIFA. I Centri individuati sono stati successivamente abilitati ai registri web AIFA per la prescrizione di metilfenidato ed atomoxetina per il trattamento di questa patologia in entrambe le fasce di popolazione

conferma l'inserimento del farmaco in PTR anche per l'uso nell'adulto.

La CRF rilevato che il Registro web AIFA del farmaco non consente attualmente la necessaria flessibilità nell'adattamento della posologia alle necessità terapeutiche del paziente, chiede che il Servizio Assistenza Territoriale segnali ad AIFA tale criticità in modo che possa essere risolta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Atomoxetina è approvata e rimborsata SSN per il “trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età, negli adolescenti e negli adulti come parte di un programma di trattamento multimodale”. Per tale indicazione è classificata in classe A RNRL PHT e la prescrizione da parte dei Centri per l'ADHD deve avvenire attraverso il registro web based AIFA che prevede, ai fini dell'eleggibilità, per quanto riguarda l'adulto che sia “confermata la presenza di sintomi dell'ADHD preesistenti in età infantile”.

La posologia iniziale nell'adulto è di 40 mg/die per almeno 7 giorni; successivamente la dose può essere aumentata progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento raccomandata è compresa tra 80 mg e 100 mg al giorno, che rappresenta anche la dose totale massima raccomandata. Secondo quanto previsto in scheda tecnica, il farmaco può essere assunto in una o due somministrazioni al giorno sulla base della tollerabilità e della risposta clinica.

E' inoltre previsto che la dose giornaliera totale sia ridotta nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (Child Pough B o C).

Il registro web based è stato istituito da AIFA sia per atomoxetina che per metilfenidato a maggio 2019 ed ha sostituito il registro nazionale dell'ADHD dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ai fini dell'abilitazione alla prescrizione attraverso i registri AIFA dei clinici che operano nei Centri ADHD della regione Emilia-Romagna, il Servizio Assistenza Territoriale ha chiesto alle Aziende sanitarie una individuazione puntuale dei Centri di riferimento per il trattamento di questa patologia.

Il Documento "Indirizzi clinico-organizzativi per la diagnosi e il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attività e dell'Attenzione nell'adulto in Emilia-Romagna", prodotto nel 2018 dal Gruppo di lavoro regionale sull'ADHD, affrontando il tema del trattamento di questa malattia nell'adulto fa riferimento alle Linee Guida NICE che collocano atomoxetina come opzione nei pazienti che hanno una risposta insoddisfacente o non tollerano metilfenidato, che viene considerato il farmaco di 1° scelta per il trattamento dell'ADHD con sintomi moderati/gravi. Per entrambi i farmaci è comunque previsto che l'utilizzo avvenga nell'ambito di un approccio multimodale, che preveda anche interventi psicologici.

Va comunque osservato che attualmente metilfenidato risulta approvato, in base a quanto riportato in scheda tecnica solo per l'uso pediatrico e che nell'adulto l'utilizzo è possibile e viene rimborsato dal SSN solo come continuità terapeutica in virtù dell'inserimento nell'elenco dei farmaci della L. 648/96 per tale indicazione, mentre per atomoxetina il trattamento può essere iniziato nell'adulto se i sintomi riferibili alla malattia si sono manifestati nell'infanzia.

Per quanto riguarda l'efficacia di atomoxetina, una revisione sistematica con network metanalisi pubblicata nel 2020 su PLOSOne ha concluso che è più efficace del placebo e presenta un'efficacia simile a metilfenidato nel migliorare i sintomi associati alla malattia. [Elliott J et al. PLOSOne 2020]

RECEPIMENTO DELLA NOTA AIFA N. 99 PER LA PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA INALATORIA DI MANTENIMENTO CON LABA, LAMA, ICS E RELATIVE ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) NEI PAZIENTI CON BPCO.

ELIMINAZIONE DAL PTR DEI DOCUMENTI PTR: N. 268 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INDACATEROLO/GLICOPIRRONIO 110/50 MCG NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)", N. 272 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI UMECLIDINIO/VILANTEROLO 62,5/25 MCG NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)", N. 298 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ACLIDINIO + FORMOTEROLO 340 MCG/12 MCG NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)", N. 299 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI TIOTROPIO + OLODATEROLO 2,5 MCG/2,5 MCG NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)", N. 319 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA LABA/LAMA/ICS (IN SINGOLO EROGATORE) NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito la Nota AIFA 99 "per la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA e LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con BPCO".

Tenuto conto delle modifiche apportate al regime di fornitura delle associazioni LABA/LAMA contestualmente alla pubblicazione della Nota, ovvero del passaggio dal regime RRL con Piano terapeutico al regime RR con eliminazione del Piano terapeutico, la CRF ha deciso di eliminare dal PTR i documenti n. 268 [Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di Indacaterolo/Glicopirronio 110/50 mcg nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)], 272 [Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di Umeclidinio/Vilanterolo 62,5/25 mcg nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)], 298 [Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di Aclidinio + Formoterolo 340 mcg/12 mcg nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)] e 299 [Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di Tiotropio + Olodaterolo 2,5 mcg/2,5 mcg nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)].

Inoltre, in considerazione del fatto che la Nota 99 prevede il mantenimento della prescrizione mediante il nuovo “Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione della TRIPLICE terapia LABA/LAMA/ICS (in singolo erogatore) nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)” ad essa allegato (Allegato 1, Sezione 2), la CRF decide di eliminare dal PTR il documento n. 319 [Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione della TRIPLICE terapia LABA/LAMA/ICS (in singolo erogatore) nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)], in quanto superato dal nuovo Piano terapeutico AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Nota AIFA 99 per la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con BPCO è stata pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 207 del 30.08.2021.

La Nota definisce i criteri di appropriatezza per la prescrizione dei farmaci utilizzati per la terapia di mantenimento nei pazienti con diagnosi di BPCO: broncodilatatori a lunga durata d’azione appartenenti alla classe dei β 2-agonisti (LABA) o degli antimuscarinici (LAMA), le relative associazioni a due farmaci (LABA + un corticosteroide - LABA/ICS - o LABA + LAMA) o a tre farmaci (LABA/LAMA/ICS, triplice terapia inalatoria di associazione).

La prescrizione della terapia inalatoria deve avvenire a fronte di una diagnosi certa di BPCO, ottenuta mediante l’esecuzione di una spirometria che indica una broncostruzione persistente (FEV_1/FVC valutato dopo l’inalazione di un broncodilatatore $< 0,70$).

Se il valore del $FEV_1 \geq 50\%$ dell’atteso, il MMG può procedere autonomamente alla prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento oppure se lo ritiene più opportuno può riferire il paziente allo specialista; se il valore del $FEV_1 < 50\%$ è necessaria una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l’esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Il paziente deve, pertanto, essere riferito allo specialista pneumologo o in medicina interna operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.

Le LG GOLD rappresentano le LG di riferimento per la gestione della terapia nei pazienti con diagnosi di BPCO. Al fine di definire l’approccio terapeutico iniziale, vengono individuati 4 gruppi (vedi figura 1) tenendo conto di:

- grado di ostruzione al flusso,
- frequenza delle riacutizzazioni,
- sintomatologia [dispnea (valutata attraverso il questionario mMRC), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il questionario CATTM)],

Vengono, inoltre, considerati nella scelta del farmaco la presenza di comorbidità ed il diverso profilo di eventi avversi, ed infine la tipologia di erogatore, che dovrà essere scelto in base alla storia clinica del paziente, alle sue preferenze ed alla capacità di utilizzo dello stesso. Il paziente deve essere istruito alla corretta tecnica inalatoria all’atto della prescrizione e, successivamente, la stessa va periodicamente rivalutata al fine di verificare che venga mantenuta.

Figura 1. LG GOLD. Raccomandazioni per la scelta della terapia iniziale di mantenimento nei pazienti con BPCO. Fonte: nota AIFA 99

> 2 riacutizzazioni moderate oppure > 1 riacutizzazione con ricovero nei 12 mesi precedenti	Gruppo C LAMA	Gruppo D LAMA oppure (LAMA + LABA) ^o oppure (ICS + LABA) ^{oo}
nessuna riacutizzazione oppure 1 riacutizzazione moderata (senza ospedalizzazione) nei 12 mesi precedenti	Gruppo A un broncodilatatore (short* o long acting)	Gruppo B LABA oppure LAMA
	mMRC 0 -1 - CAT <10	mMRC ≥ 2 - CAT ≥ 10

Le LG prevedono poi una rivalutazione periodica della terapia e, nei pazienti che mostrano una risposta insufficiente pur in presenza di una tecnica inalatoria appropriata, prevedono l’escalation della terapia al fine di raggiungere un controllo adeguato della dispnea e/o una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni.

Successivi aggiustamenti sono basati sulla risposta clinica che si ottiene.

Il MMG può prescrivere sia i singoli broncodilatatori che le duplici terapie di associazione senza piano terapeutico, mentre la prescrizione della triplice terapia di associazione in unico inalatore, essendo approvata per i pazienti che presentano un quadro clinico più grave, rimane di competenza dello specialista (pneumologo e internista) e deve essere prescritta attraverso la compilazione del PT (allegato alla Nota, Sezione 2), valido fino ad un massimo di 12 mesi.

In occasione della visita, lo specialista potrà compilare una specifica scheda cartacea di valutazione e prescrizione (allegato alla Nota, Sezione 1), motivando la scelta della strategia terapeutica proposta al fine di condividerla col Medico di Medicina Generale.

La Nota consente al MMG di prescrivere le opportune terapie necessarie a gestire una eventuale fase acuta della malattia e di gestire con tempi adeguati la prenotazione di una visita specialistica per la conferma della diagnosi e del trattamento. Infatti, i pazienti di nuova diagnosi con FEV1 <50% dovranno essere inviati allo specialista entro al massimo 6 mesi dalla prescrizione iniziale, mentre per i pazienti già in terapia al momento dell'emanazione della Nota AIFA che presentino una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia, oppure siano in trattamento con una triplice terapia LABA/LAMA/ICS somministrata attraverso erogatori separati, è previsto che l'invio alla specialista avvenga entro 12 mesi.

A corredo della Nota sono disponibili due tabelle riassuntive che riportano in sintesi quanto descritto, per facilitarne l'applicazione.

La Nota 99 è pubblicata al seguente link sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/nota-99>

S01XA24 CENERGERMIN – loc, C RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oculista).

ELIMINAZIONE DAL PTR A SEGUITO DELLA RICLASSIFICAZIONE IN CLASSE C.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha deciso di escludere cenegermin dal PTR, a seguito della riclassificazione in classe C. Tale decisione è assunta sulla base delle seguenti considerazioni:

- il farmaco è stato riclassificato da AIFA in classe C a seguito della mancata disponibilità della Ditta titolare AIC a rinegoziarne la rimborsabilità SSN al momento della scadenza del precedente accordo negoziale;
- il trattamento con cenegermin riguarda una minoranza di pazienti adulti con diagnosi di cheratite neurotrofica moderata/grave e, sulla base dei consumi regionali, ha avuto un andamento oscillante nel tempo. L'andamento osservato è coerente con l'occorrenza sporadica di questa condizione;
- dall'approfondimento effettuato dalla Segreteria Scientifica rispetto alle attuali modalità di acquisizione del farmaco da parte delle Aziende Sanitarie è emerso che, tenuto conto dell'utilizzo poco frequente, non è stata attivata da IntercentER alcuna convenzione per la sua acquisizione ma le Aziende sanitarie hanno proceduto di volta in volta con acquisti singoli in economia.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI O INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

L01EM03 ALPELISIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 253 del 22 Ottobre 2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di alpelisib per l'uso “in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia”. Il Parere del gruppo di lavoro GReFO sull'uso di alpelisib + fulvestrant in tale setting era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 24 giugno 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_24-giugno-2021-pubblicato.pdf.

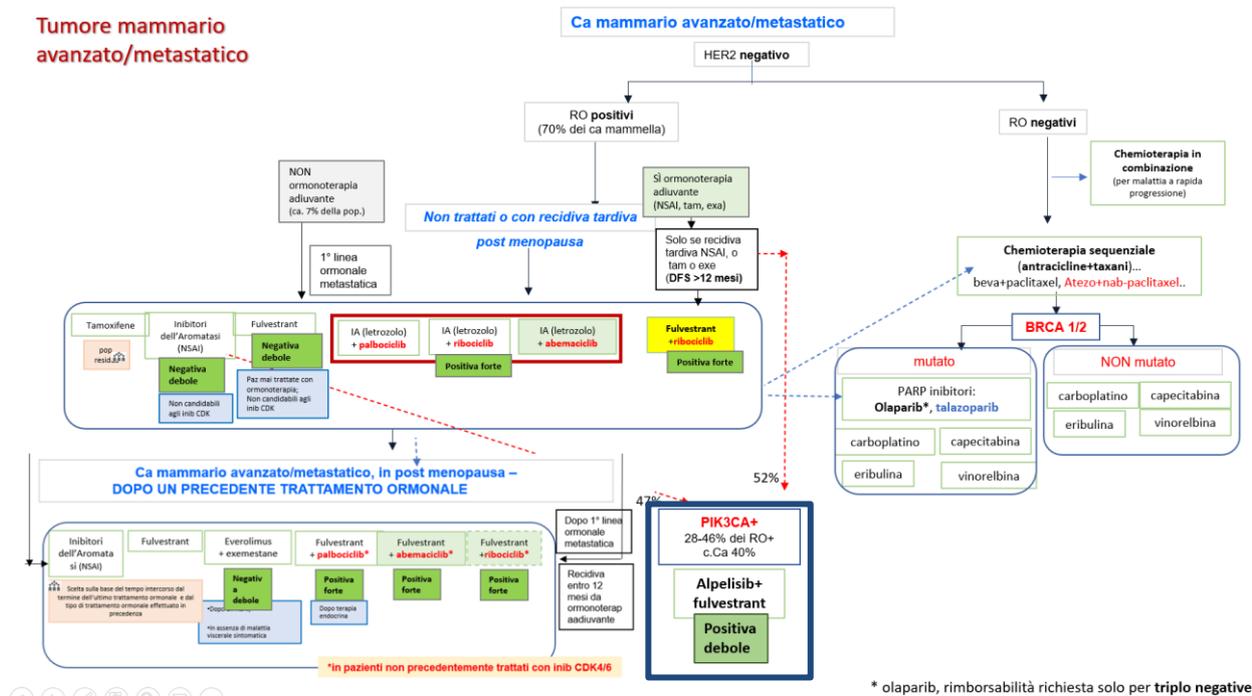
L'uso di alpelisib + fulvestrant dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da IAFA e la raccomandazione formulata dal Panel GReFO ed approvata dalla CRF di seguito riportata:

Trattamento: alpelisib+fulvestrant

Raccomandazione: “Nelle donne in post-menopausa, e negli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR+), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2-), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a mono-terapia endocrina, **Alpelisib** in associazione a **Fulvestrant può essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia di **alpelisib+fulvestrant**, per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia (*cornice blu*)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento
Fondo giallo per farmaci con innovatività piena. Numeri di uso atteso in fase di definizione.

FARMACI BIOLOGICI (anti-HER2) PER LA TERAPIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE

L01XC14 TRASTUZUMAB EMTANSINE – ev, H OSP. E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA. NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 232 del 28 Settembre 2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di trastuzumab emtansine per l'uso "in monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2". Il Parere del gruppo di lavoro GReFO su trastuzumab emtansine era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 20 maggio 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbal-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_20-maggio-2021-approvato.pdf.

Si riportano di seguito le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO rispetto all'uso di trastuzumab emtansine e di trastuzumab in tale setting, approvate dalla CRF:

Trattamento: trastuzumab emtansine (dopo trattamento anti-HER2 in neoadiuvante)

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con carcinoma mammario, HER2 positivo, allo stadio iniziale, dopo una terapia neoadiuvante (trastuzumab+chemio**), in presenza di malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi, **trastuzumab emtansine** deve essere utilizzato".

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

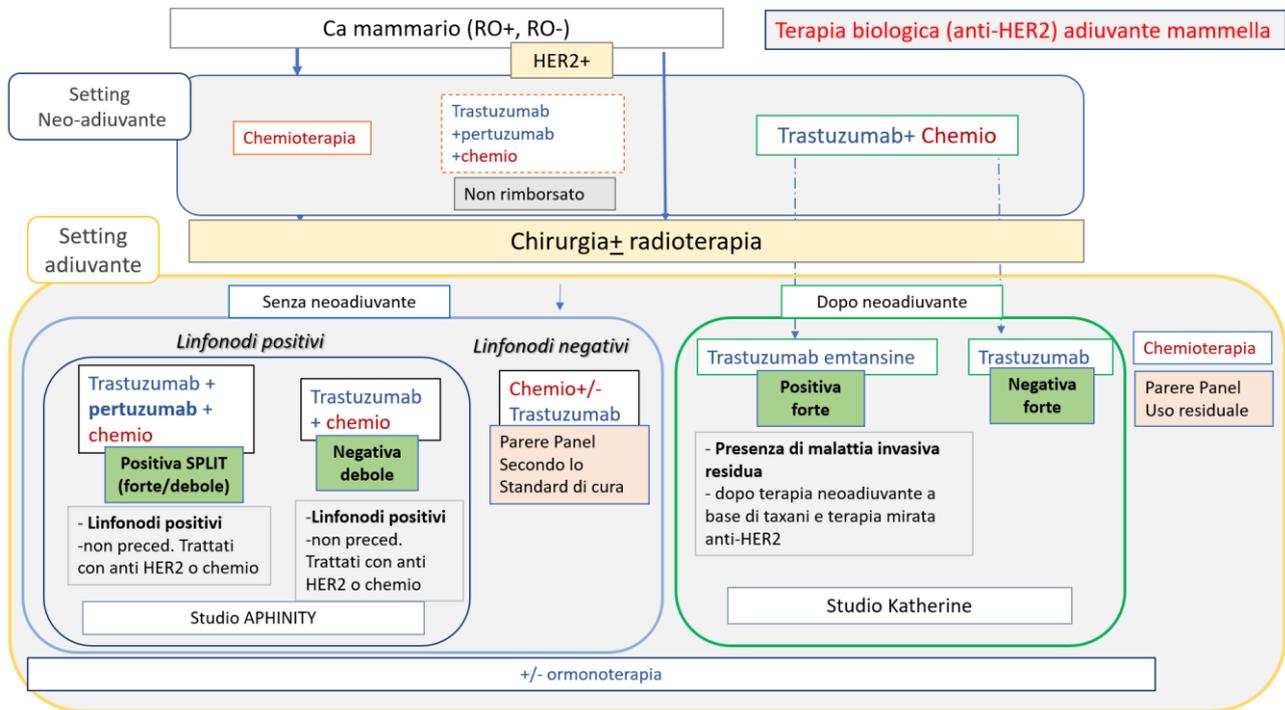
** in accordo ai criteri di rimborsabilità dei trattamenti neoadiuvanti

Trattamento: trastuzumab in monoterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma mammario, HER2 positivo, allo stadio iniziale, dopo una terapia neoadiuvante (trastuzumab+chemio), in presenza di malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi, **trastuzumab** NON deve essere utilizzato”.

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

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci biologici (anti-HER2) per la terapia adiuvante del tumore della mammella nei setting: 1. Senza precedente terapia neoadiuvante (cornice blu); 2. Dopo precedente terapia neoadiuvante (cornice verde, oggetto delle presenti raccomandazioni).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA

FARMACI PER IL TUMORE DELLA PROSTATA NON METASTATICO AD ALTO RISCHIO, RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE

**L02BB04 ENZALUTAMIDE – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, urologo).
 NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ad alto rischio resistente alla castrazione (castration-resistant prostate cancer, CRPC)”.**

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 248 del 16 Ottobre 2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di enzalutamide per l’uso nel “trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ad alto rischio resistente alla castrazione (castration-resistant prostate cancer, CRPC)”. Il Parere del gruppo di lavoro GReFO su enzalutamide era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 20 maggio 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all’indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_20-maggio-2021-approvato.pdf.

Si riportano di seguito le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO rispetto all’uso degli inibitori del recettore androgenico (ARSI): darolutamide, apalutamide ed enzalutamide in tale setting, approvate dalla CRF:

Setting: pazienti con tumore della prostata NON metastatico - castrazione resistente

Trattamenti: darolutamide e apalutamide

Raccomandazione: “Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, un inibitore del recettore androgenico di nuova generazione, **apalutamide** o **darolutamide**, in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT), può 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**

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, in questo setting, ai due inibitori del recettore androgenico (darolutamide e apalutamide) è stata attribuita una raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, **a parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

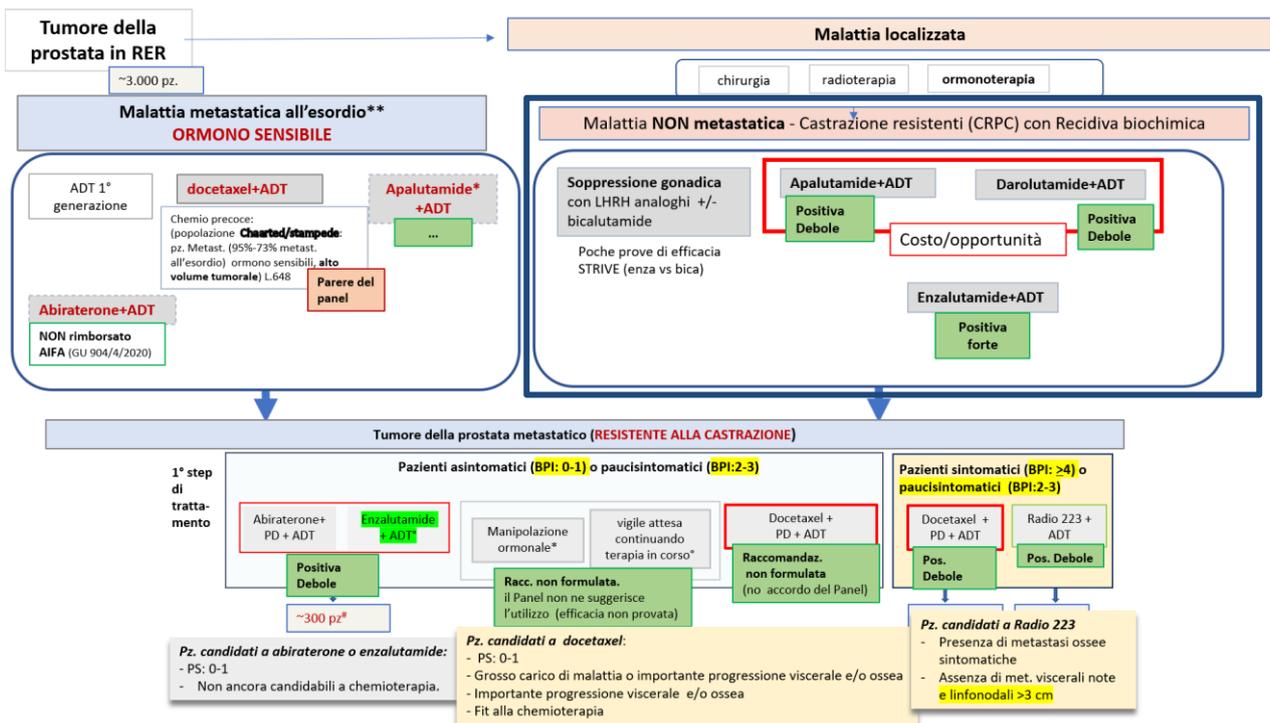
Trattamento: enzalutamide

Raccomandazione: "Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, **enzalutamide** in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) deve essere utilizzato.

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

Le raccomandazioni formulate per darolutamide ed apalutamide sopra riportate sono state inserite in PTR con determina n. 14465 del 30.07.2021.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili. Focus sugli inibitori del recettore androgenico di nuova generazione nel setting di pazienti con tumore della prostata NON metastatico-castrazione resistente (*cornice blu*).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA

FARMACI RECENTEMENTE NEGOZIATI DA AIFA DA RENDERE DISPONIBILI CON URGENZA

H04AA01 GLUCAGONE (polvere nasale) – nas, A RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della ipoglicemia severa negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età uguale o superiore a 4 anni con diabete mellito”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 330 “MODULO PER LA RICHIESTA DI GLUCAGONE POLVERE NASALE DALLA 2° PRESCRIZIONE (MANTENIMENTO DELLA SCORTA)”.

DECISIONE DELLA CRF

In considerazione:

- della pubblicazione nella G.U. del 21.10.2021 della determina di negoziazione del glucagone polvere nasale (Baqsimi®) indicato per il “trattamento della ipoglicemia severa negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età uguale o superiore a 4 anni con diabete mellito”, che viene collocato in classe A RR;
- della grande attesa dei pazienti e delle loro famiglie di poter avere a disposizione tale formulazione anche al fine di facilitare l’assistenza in emergenza ai bambini ed adolescenti con diabete mellito durante le attività scolastiche;
- del ruolo nel trattamento delle ipoglicemie gravi nei pazienti con diabete mellito del glucagone, finora disponibile unicamente in formulazione iniettabile, rispetto alla quale la disponibilità in polvere nasale può facilitare la somministrazione;
- della necessità di avviare nel più breve termine le pratiche di acquisizione del farmaco attraverso Intercent-ER;
- della necessità di assicurare un uso appropriato e sicuro del farmaco

nelle more di una completa valutazione nella prima riunione utile della CRF, la Commissione ha condiviso in data 26/10/2021 di rendere disponibile il farmaco:

Glucagone polvere nasale (Baqsimi®) per l’uso nel trattamento della ipoglicemia severa nei pazienti pediatrici ed adolescenti con diabete di tipo 1 in età scolare (4-19 anni), classificato in classe SSN A RR

attraverso le seguenti modalità:

- erogazione attraverso l’esclusiva distribuzione diretta;
- alla prima erogazione, verranno fornite al massimo 2 confezioni su prescrizione del PLS, del diabetologo pediatra o del MMG ai pazienti con diabete di tipo 1 in età scolare, in modo da poter avere la disponibilità del farmaco sia presso la propria abitazione sia a scuola;
- dalla 2° erogazione, il farmaco sarà fornito su presentazione del “Modulo per la richiesta di glucagone polvere nasale dalla 2° prescrizione (mantenimento della scorta)” in cui il prescrittore (PLS, diabetologo pediatra o MMG) dovrà specificare le motivazioni della richiesta (sostituzione per scadenza o per utilizzo), anche al fine di monitorare l’utilizzo appropriato del farmaco. (Documento PTR n. 330*)

I documenti PTR n. 279, 327* e 330* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell’Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*