

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 7621 del 06/05/2020 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2020/7910 del 06/05/2020

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2020 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

**Autorità emanante:** IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

**Firmatario:** LUCA BARBIERI in qualità di Responsabile di servizio

**Responsabile del procedimento:** Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la deliberazione di Giunta regionale n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- la propria determinazione n. 19191 del 23 ottobre 2019 di ulteriore aggiornamento e integrazione della determinazione n.14887/2018 ad oggetto "Nomina dei responsabili del procedimento del servizio assistenza territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della l.241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della l.r.32/1993";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";
- n. 909 del 5 giugno 2019 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco di cui all'art.36 della LR 20/2006;

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

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

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

Richiamato l'art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, secondo il quale le Regioni sono tenute ad assicurare l'immediata disponibilità agli assistiti dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale erogati attraverso gli ospedali e le aziende sanitarie locali che, a giudizio della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco, possiedano il requisito della innovatività terapeutica, indipendentemente dall'inserimento dei medicinali nei prontuari terapeutici predisposti dalle competenti autorità regionali e locali ai fini della razionalizzazione dell'impiego dei farmaci da parte delle strutture pubbliche;

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 3966 del 09/03/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 23 gennaio 2020;
- il 20 febbraio 2020 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- a causa dell'emergenza sanitaria COVID-19, successivamente al 20 febbraio le riunioni dei Gruppi di lavoro regionali e della CRF sono state temporaneamente sospese, così come il lavoro necessario alla predisposizione dell'allegato A, cui è stato possibile provvedere solo alla fine del mese di aprile 2020;
- per le motivazioni sopra esposte, l'allegato A riporta, oltre alla consueta sezione "Decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 20 febbraio 2020 ai fini dell'aggiornamento del PTR", anche le sezioni "Aggiornamento del PTR a seguito della negoziazione della rimborsabilità di farmaci/indicazioni già valutati dalla Commissione Regionale del Farmaco" e "Farmaci innovativi recentemente negoziati, da rendere immediatamente disponibili per le indicazioni rimborsate";
- 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;

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

#### DETERMINA

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

Luca Barbieri

**ALLEGATO A****DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 20 FEBBRAIO 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**J05AG06 DORAVIRINA - os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: infettivologo)**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI .

**J05AR24 LAMIVUDINA, TENOFOVIR DISOPROXIL E DORAVIRINA – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: infettivologo)**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir”.

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per doravirina per l'uso “*in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI*” inserisce il farmaco e la sua associazione preconstituita con il *backbone* costituito da tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina in PTR al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento della infezione da HIV. La CRF ha osservato che:

- in attesa che siano disponibili ulteriori dati che definiscano l'efficacia dei regimi ART contenenti doravirina come *anchor* nei pazienti con carica virale elevata (>100.000 copie/ml), il ruolo in terapia del farmaco andrebbe collocato principalmente nei pazienti che ottenuta la soppressione virologica stabile sono candidabili a switch ad altro farmaco *anchor*, secondo le raccomandazioni delle LG EACS 2019;
- nel compattato di doravirina con i 2 NRTI *backbone*, è presente tenofovir come disoproxil fumarato. Rispetto al ruolo relativo dei due principi attivi di tenofovir (alafenamide fumarato e disoproxil fumarato), la CRF condivide le considerazioni del Panel EACS sia rispetto alla scelta iniziale tra l'uno e l'altro prodotto che rispetto alle condizioni in cui considerare lo switch da TDF a TAF. In entrambi i casi la decisione è basata sulla presenza nel singolo paziente di fattori di rischio/patologie a carico di osso e rene. Le considerazioni del Panel si basano sul fatto che attualmente non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine per TAF mentre i dati disponibili sul breve termine sembrano indicare un minor impatto di TAF sulla densità ossea (BMD) e su alcuni marker di funzionalità renale rispetto a TDF, senza tuttavia che si sia osservata una maggior frequenza di interruzioni del trattamento con TDF vs TAF per eventi avversi a carico del rene o dell'osso;
- le LG EACS, a differenza di quelle EASL sul trattamento dell'epatite B cronica, non considerano l'età in sé come elemento su cui valutare l'opportunità dello switch da TDF a TAF.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le principali LG europee sul trattamento dell'HIV (LG EACS update 2019) raccomandano come regime antiretrovirale di scelta nei pazienti naïve un inibitore della integrasi (INSTI) associato ad un backbone costituito da 2 NRTI (in genere tenofovir, come disoproxil fumarato o alafenamide fumarato, + emtricitabina o lamivudina oppure abacavir/lamivudina). Regimi a base di un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) + backbone costituito da 2 NRTI sono considerati regimi alternativi.

In particolare, tra gli NNRTI vengono raccomandati come di scelta rilpivirina (nei pazienti con HIV-1 RNA <100.000 copie/ml e conta CD4+ >200 cellule/mcl) o doravirina, per il profilo di sicurezza più favorevole rispetto ad efavirenz, in particolare per quanto riguarda gli eventi avversi psichiatrici.

Nei pazienti in soppressione virologica, le LG EACS considerano la possibilità di switch sostituendo parte dei principi attivi presenti nel regime ART con altri al fine di migliorare la tollerabilità della terapia, consentire un adeguato trattamento di eventuali comorbidità e migliorare la qualità di vita del paziente. Nei pazienti

che non presentano storia di resistenze agli antiretrovirali, viene considerato sicuro ed ugualmente efficace lo switch sia intraclasse che tra classi con analoga barriera genetica.

Rispetto al backbone, ed in particolare al ruolo dei 2 principi attivi a base di tenofovir disponibili – TDF e TAF – le LG considerano che la scelta di introdurre l'uno o l'altro dipendano da:

- caratteristiche individuali del paziente;
- disponibilità locale

Sono disponibili attualmente dati limitati sull'uso a lungo termine di TAF e per quanto riguarda la sicurezza sul breve termine i dati disponibili indicano che se utilizzati in regimi non boosted TDF e TAF presentano un rischio simile di interruzione del trattamento per eventi avversi a carico del rene o di fratture ossee.

Tenuto conto dei dati limitati disponibili per TAF nei pazienti con eGFR<30 ml/min, il Panel estensore delle LG ha considerato che si debba:

**a. prendere in considerazione come 1° scelta TAF vs TDF nei pazienti:**

- a rischio elevato o che presentano IRC;
- che assumono farmaci nefrotossici o hanno una storia di tossicità da TDF;
- che presentano osteoporosi/osteopenia progressiva o hanno un indice FRAX elevato o che presentano fattori di rischio per osteoporosi;
- con storia di fratture da fragilità.

**b. prendere in considerazione lo switch da TDF a TAF nei pazienti con:**

- eGFR  $\leq$  60 ml/min;
- rapporto UP/C > 50 mg/mmol;
- assunzione concomitante di farmaci nefrotossici;
- precedente tossicità da TDF (tubulopatia prossimale)

Doravirina, analogamente a rilpivirina, è disponibile sia come monocomponente, da associare nella ART ad un backbone costituito da 2 NRTI, sia in associazione precostituita (in questo caso con gli NRTI tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina).

Sono attualmente pubblicati in esteso 3 RCT che ne hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza, rispettivamente:

**a. in pazienti naïve alla ART senza storia di resistenza nota o documentata ai farmaci in studio:**

- la non inferiorità rispetto a un inibitore delle proteasi boosted (darunavir/ritonavir), entrambi in un regime di associazione con un backbone costituito da 2 NRTI nell'indurre la soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane di trattamento (studio DRIVE-FORWARD);
- la non inferiorità rispetto a efavirenz (stessa classe farmacologica), entrambi in un regime di associazione con il backbone costituito da tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) nell'indurre la soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane di trattamento (studio DRIVE- AHEAD).

Un'analisi per sottogruppi relativamente alla carica virale allo screening, sembra indicare che nei pazienti con carica virale >100.000 copie/ml (20% circa dei pazienti arruolati in entrambi gli studi) la non inferiorità rispetto al comparator sia raggiunta solo nello studio DRIVE- AHEAD. Tenuto conto del dato, che va comunque interpretato con cautela data la casistica poco numerosa dei pazienti, e della bassa barriera genetica di doravirina, in Francia la HAS ha considerato il farmaco una possibile alternativa a rilpivirina nei pazienti con viremia fino a 100.000 copie/ml. Nessuna limitazione è stata invece definita da AIFA in fase di negoziazione della rimborsabilità.

**b. in pazienti in soppressione virologica da almeno 6 mesi con il regime ART in corso costituito da 2 NRTI + un farmaco anchor tra un inibitore delle proteasi boosted (PI-b), elvitegravir boosted (EVG/b), un NNRTI):**

- la non inferiorità a 48 settimane dello switch immediato a doravirina/TDF/lamivudina (3TC) rispetto allo switch dopo 24 settimane dall'ingresso nello studio (studio DRIVE-SHIFT)

Il farmaco è risultato ben tollerato. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi principali osservati hanno riguardato la sfera neuropsichiatrica, come atteso per la classe degli NNRTI; tuttavia, essi

sono risultati significativamente meno frequenti con doravirina rispetto ad efavirenz nello studio DRIVE-AHEAD dove costituivano l'endpoint primario di sicurezza.

Doravirina non modifica in modo clinicamente rilevante l'assetto lipidico.

**L01XE05 SORAFENIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’epatocarcinoma”.**

**L01XE29 LENVATINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri o ospedalieri o specialisti: oncologo, endocrinologo).**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “monoterapia per il trattamento del carcinoma epatocellulare (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC) avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica”.**

#### DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GReFO riguardo ai Farmaci con indicazione per il trattamento dell’epatocarcinoma avanzato/non operabile (1° linea) di seguito riportate. La CRF inserisce di conseguenza la estensione di indicazione di lenvatinib in PTR.

#### **Trattamento: lenvatinib**

##### **Raccomandazione:**

“Nei pazienti con epatocarcinoma avanzato o non operabile che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico, **lenvatinib potrebbe 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**.

**E’ stato, inoltre, rivalutato il ruolo in terapia di sorafenib relativamente alla 1° linea di terapia ed è stata formulata la seguente raccomandazione:**

#### **Trattamento: sorafenib**

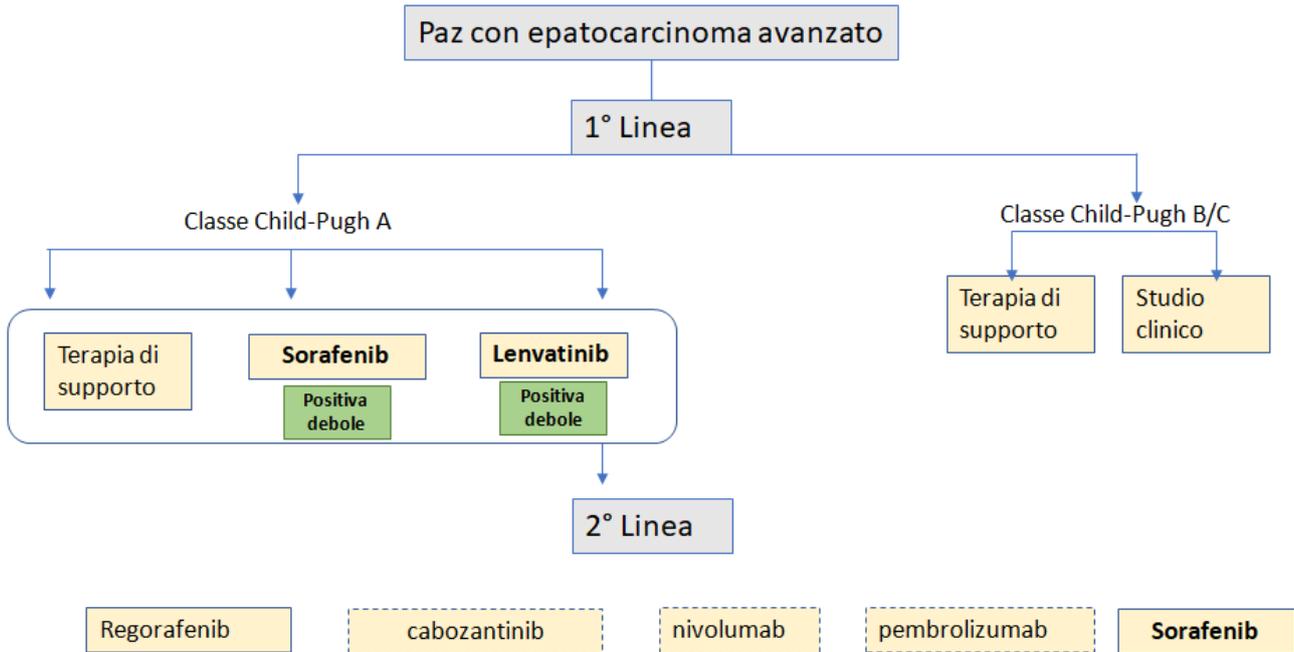
##### **Raccomandazione:**

“Nei pazienti con epatocarcinoma avanzato o non operabile che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico, sorafenib potrebbe 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**.

**La CRF conferma che la presa in carico dei pazienti con epatocarcinoma per le scelte terapeutiche e per la gestione degli eventi avversi che ne derivano debba avvenire a cura di un gruppo multidisciplinare che comprenda: oncologo, epatologo, gastroenterologo ed internista.**

**Figura 1.** flow chart per la definizione del posto in terapia di lenvatinib e sorafenib nel trattamento dell'epatocarcinoma avanzato o non operabile



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

**Indicatori di uso atteso:** in via di definizione.

**L01XX46 OLAPARIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “monoterapia nel trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile del cancro dell’ovaio epiteliale di alto grado, del cancro della tuba di Falloppio o del cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino”.

**L01XX54 NIRAPARIB - os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino”.

**L01XX55 RUCAPARIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED**

**INDICAZIONE RIMBORSATA SSN:** “come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino”.

#### DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO riguardo ai Farmaci per il mantenimento della risposta in pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile di seguito riportate, che entrano a far parte integrante del PTR e superano quelle contenute nel Documento PTR n. 316

**“Raccomandazioni evidence-based. Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma delle tube di Falloppio, carcinoma peritoneale primario. PARP–inibitori (Olaparib e Niraparib). Terapia di mantenimento 1° recidiva”.**

**Rucaparib viene di conseguenza inserito in PTR.**

**Setting 1: mantenimento con PARP inibitori della risposta in pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile (popolazione BRCA mutata)**

**Trattamento: olaparib (popolazione BRCA-mutata)**

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, con istologia sierosa, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA–mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **olaparib**, come terapia di mantenimento, **deve/potrebbe essere** utilizzato.”

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

**Trattamento: niraparib (popolazione BRCA-mutata)**

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, con istologia sierosa, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA–mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **deve/potrebbe essere** utilizzato”

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

**Trattamento: rucaparib (popolazione BRCA-mutata)**

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, in tutte le istologie epiteliali, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA–mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **rucaparib**, come terapia di mantenimento, **deve/potrebbe essere** utilizzato.”

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

**Setting 2: mantenimento con PARP inibitori della risposta in pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile (popolazione BRCA-NON mutata)**

**Trattamento: niraparib (popolazione BRCA-NON mutata)**

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti con recidiva platino–sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, con istologia sierosa, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA–NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe/deve essere** utilizzato”.

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

**Trattamento: rucaparib (popolazione BRCA-NON mutata)**

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, in tutte le istologie epiteliali, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **rucaparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe/deve essere utilizzato**”.

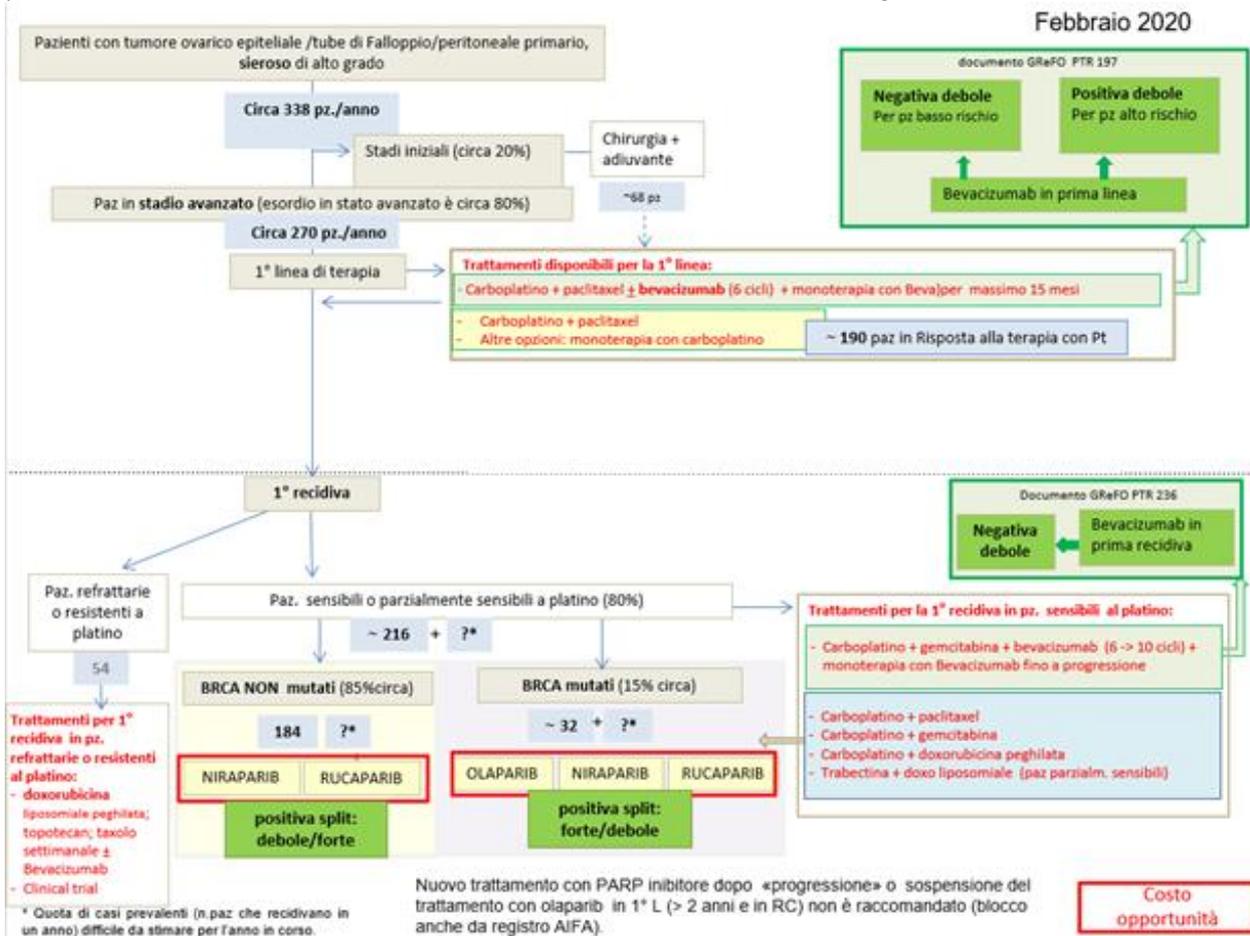
Raccomandazione **POSITIVA SPLIT DEBOLE/FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Il panel concorda che, in entrambi i setting considerati (pazienti BRCA-mutate e BRCA-NON mutate), a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento, nell’ambito dei PARP inibitori:

- olaparib, niraparib e rucaparib per le pazienti con mutazione BRCA
- niraparib e rucaparib per le pazienti senza mutazione BRCA

si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

**Figura 2.** flow chart per la definizione del posto in terapia di olaparib, niraparib e rucaparib nel trattamento del carcinoma ovarico platino-sensibile in recidiva (BRCA-mutato o BRCA-NON mutato, secondo le indicazioni registrate)



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

**L02BB05 APALUTAMIDE – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo, urologo).**  
**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (NM-CRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica”.**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GReFO riguardo ai Farmaci per il carcinoma della prostata resistente alla castrazione non metastatico (NM CRPC).  
 Apalutamide viene di conseguenza inserita in PTR.

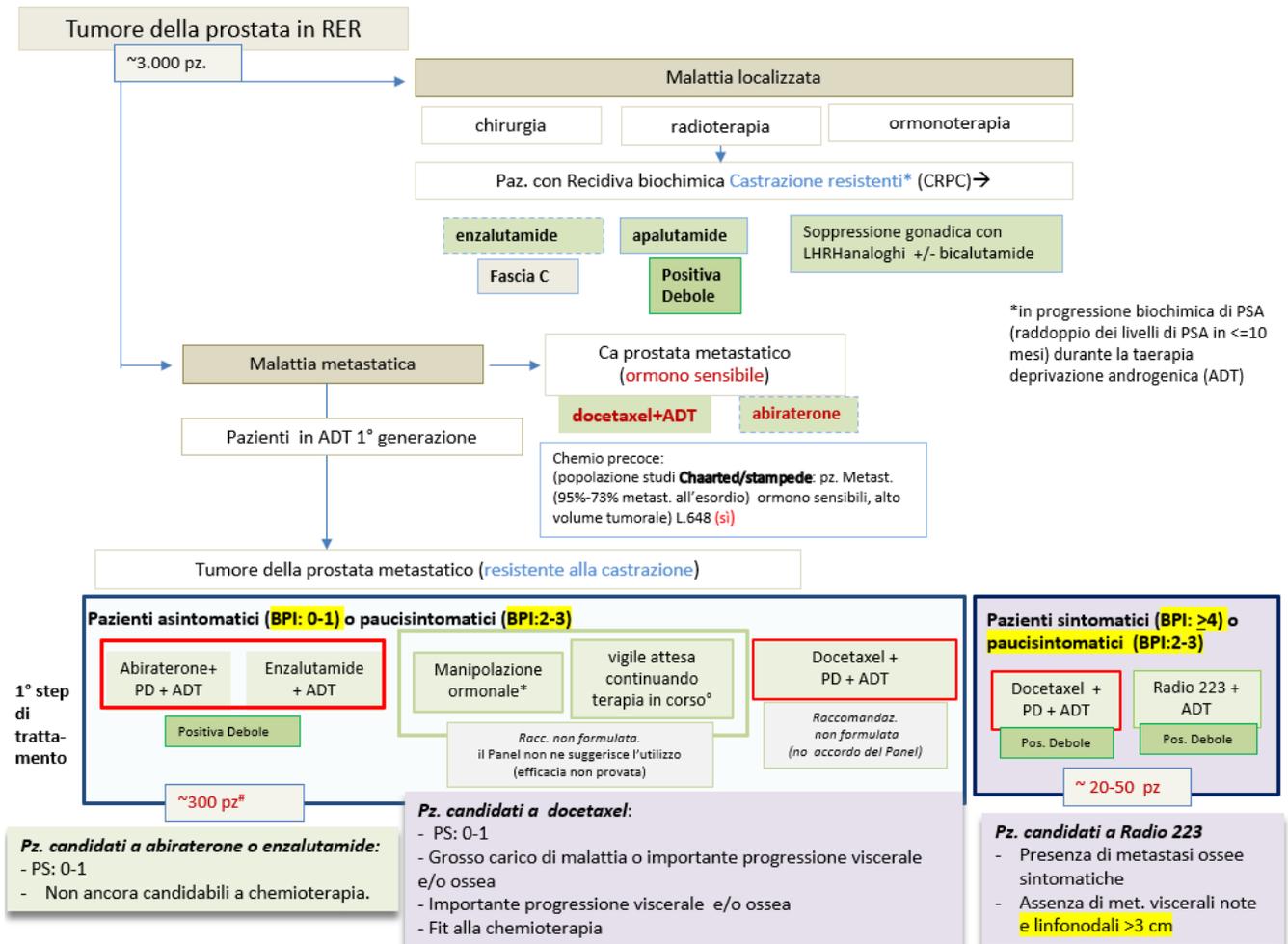
**Trattamento: apalutamide**

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, **apalutamide può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

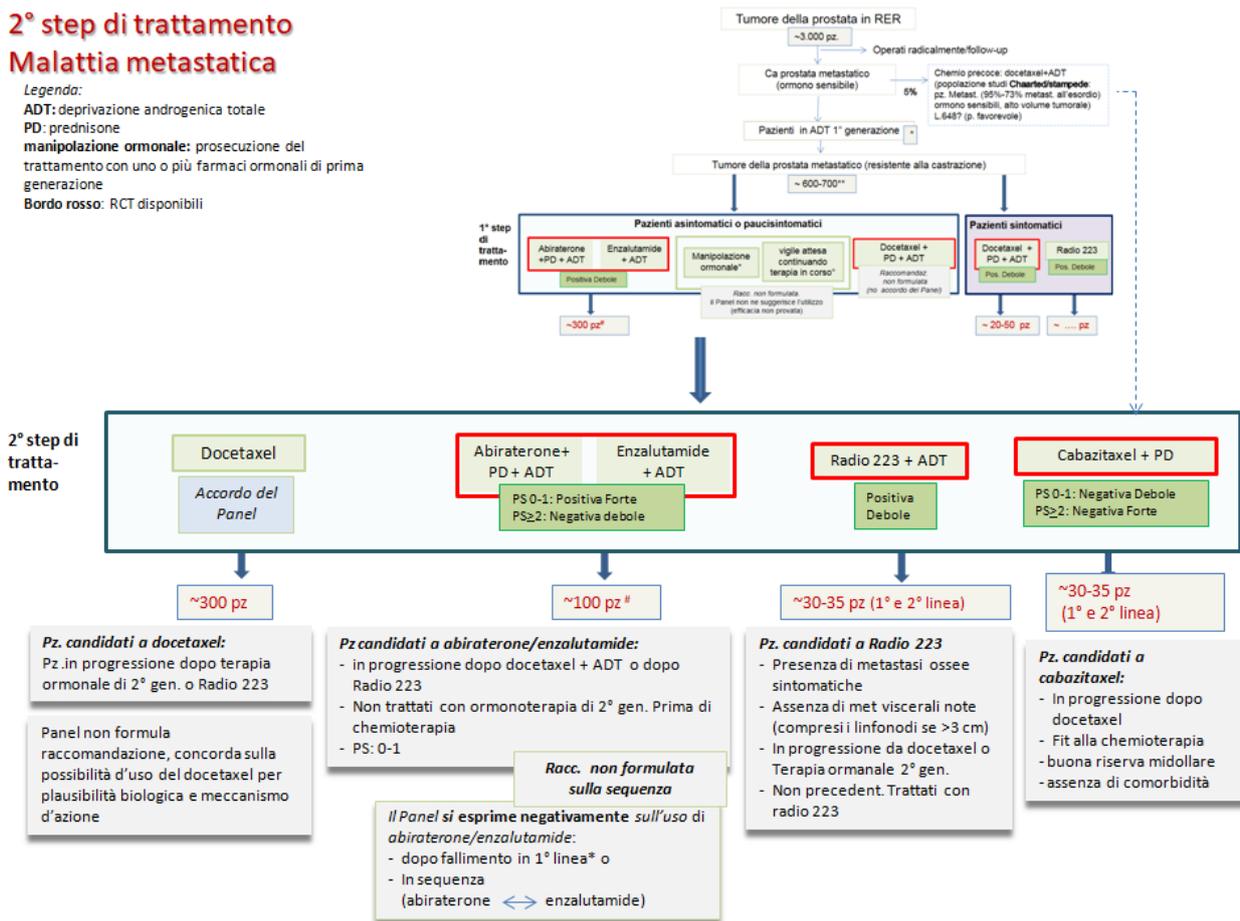
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Figura 3.** flow chart per la definizione del posto in terapia di apalutamide nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica



**2° step di trattamento  
Malattia metastatica**

**Legenda:**  
**ADT:** deprivazione androgenica totale  
**PD:** prednisione  
**manipolazione ormonale:** prosecuzione del trattamento con uno o più farmaci ormonali di prima generazione  
**Bordo rosso:** RCT disponibili



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

**L4AA33 VEDOLIZUMAB – ev, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: gastroenterologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ )”. L'accesso a vedolizumab in regime di rimborsabilità per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave e consentito esclusivamente come farmaco di *terza linea*.**

**L04AC05 USTEKINUMAB – ev, sc H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: internista, gastroenterologo), Scheda di prescrizione AIFA cartacea**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “Malattia di Crohn moderata/grave (HBI HARVEY-BRADSHAW INDEX  $\geq$  8) 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, in presenza di resistenza, intolleranza o bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale

**e che hanno avuto una risposta inadeguata (primary failure), hanno perso la risposta (secondary failure) o sono risultati intolleranti/hanno controindicazioni a farmaci biologici anti-TNF $\alpha$ .**

**INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 324 “TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DI CROHN NELL’ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N. 13, 2020”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha:

- approvato le raccomandazioni elaborate dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia contenute nel Documento “Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 13”, che entra a far parte integrante del PTR (Documento PTR n. 324\*).
- espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della estensione di indicazioni di ustekinumab e vedolizumab nel trattamento della Malattia di Crohn e al loro posto in terapia condiviso dal Gruppo di Lavoro regionale e descritto nello stesso documento.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia a cui aveva dato mandato di elaborare un documento che definisse criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della Malattia di Crohn (MC) sulla base delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il Documento è articolato in 7 quesiti clinici, con le relative definizioni/raccomandazioni:

**Quesito 1****Cosa si intende per Morbo di Crohn (MC) ?  
Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi****DEFINIZIONE**

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver valutato le principali Linee guida e documenti di Consensus nazionali e internazionali, definisce la Malattia di Crohn come una malattia infiammatoria cronica progressiva che può colpire qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale in modo discontinuo con lesioni transmurali della parete. Il suo decorso clinico è caratterizzato da fasi di attività di malattia intervallate da periodi di remissione, con un rischio di complicanze nel corso del tempo per la formazione di stenosi, ascessi e fistole intra-addominali o perianali.

Si presenta prevalentemente in età giovanile e non sono rari i casi pediatrici.

Il GdL ha concordato di recepire **la classificazione di malattia** di Montreal in quanto è quella più largamente condivisa dalla letteratura ed utilizzata. Essa considera l'età d'insorgenza, la localizzazione e il comportamento della malattia.

**La diagnosi** viene formulata sulla base di **elementi clinici** (diarrea cronica, dolore addominale, perdita di peso), **di laboratorio** (leucociti, PCR, emoglobina, se possibile calprotectina fecale) **strumentali** (ileo-colonscopia), **istologici** e per stabilire il grado di estensione della malattia viene associata la **metodica cross-sectional** (entero RM, entero TAC e l'ultrasonografia delle anse intestinali).

**Quesito 2****Come definire il grado di attività di malattia nel MC ?  
Quali sono i fattori prognostici di gravità ?****DEFINIZIONE**

La valutazione dell'attività della malattia guida il professionista nella gestione clinica del paziente, nella scelta della terapia appropriata e nella previsione a lungo termine degli esiti.

Il GdL ritiene che:

- ◆ la corretta **stadiazione della malattia** sia il risultato di una valutazione multidimensionale che tenga conto di: età del paziente, estensione e sede di malattia, gravità dell'attività infiammatoria e delle lesioni, presenza di manifestazioni extraintestinali e co-morbidità, quadro clinico generale del singolo paziente;
- ◆ fra i molteplici **punteggi** proposti dalla letteratura gli score clinici **CDAI e HBI**, pur con le limitazioni intrinseche e legate alla difficoltà del loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana, sono attualmente considerati di riferimento negli studi registrativi;
- ◆ la **valutazione endoscopica** dovrà fornire almeno un'accurata descrizione dell'estensione di malattia, della gravità delle lesioni mucosali nei segmenti esplorati e del danno d'organo;
- ◆ nel **paziente post-chirurgico** sia raccomandato l'uso dello score di Rutgeerts nella valutazione della recidiva endoscopica precoce, poichè già parte integrante della pratica clinica;
- ◆ **i principali fattori prognostici negativi** da considerare **all'esordio** della malattia siano:
  - la giovane età (<40 anni),
  - la necessità di steroidi,
  - la malattia perianale;
- ◆ **i fattori predittivi di andamento aggressivo di malattia** siano:
  - l'abitudine tabagica e/ o l'esposizione al fumo,
  - la localizzazione rettale (in quanto precede la malattia perianale),
  - la presenza di ulcere profonde all'endoscopia,
  - l'ampia estensione di malattia,
  - la presenza di manifestazioni extraintestinali.
- ◆ **fattori predittivi di fallimento terapeutico** siano:
  - elevati valori di PCR,
  - la recidiva precoce di malattia (nel paziente operato),
  - la persistenza di ulcere mucosali all'endoscopia.

**Quesito 3**

**Quali sono gli obiettivi della strategia terapeutica?  
Quali sono i trattamenti convenzionali nei vari scenari della malattia?  
Come definire la risposta o la resistenza ad un trattamento,  
la steroide dipendenza e la riacutizzazione della malattia ?**

**RACCOMANDAZIONE**

**Il Gruppo di Lavoro individua quali obiettivi della terapia:** il controllo dei segni e sintomi, il raggiungimento della remissione clinica e il suo mantenimento senza l'uso di steroide, la prevenzione del danno d'organo e della recidiva dopo resezione chirurgica, al fine di rendere migliore la qualità di vita di ogni singolo paziente.

Premesso che la strategia terapeutica convenzionale si avvale di diverse classi di farmaci e si differenzia in base alla localizzazione ed estensione della malattia, alla sua attività e al quadro clinico generale.

**il GdL raccomanda:**

- **nell'induzione della remissione nelle forme ad attività lieve-moderata** (all'esordio)
  - ◆ localizzazione ileo terminale e/o ceco-colon destro:
    - ⇒ 5-ASA o budesonide per via orale (forme lievi); steroide per via orale (per inefficacia di budesonide o attività moderata)
  - ◆ localizzazione colica senza interessamento del retto:
    - ⇒ budesonide
- **nell'induzione della remissione nelle forme ad attività grave** (all'esordio)
  - ◆ qualunque sede o estensione e/o m. extraintestinali
    - ⇒ steroide per via endovenosa oppure orale
- **nell'induzione della remissione in caso di riacutizzazione della malattia**
  - ◆ localizzazione ileo terminale e/o ceco-colon destro oppure colica senza interessamento del retto
    - ⇒ steroide per via orale (in caso di riacutizzazioni non frequenti)
    - ⇒ steroide per via orale + tiopurina (in caso di riacutizzazioni precoci o frequenti)
- **nel mantenimento della remissione** (tutte le localizzazioni)
  - ⇒ 5-ASA **oppure** azatioprina/6MP (in caso di recidiva precoce)

Il GdL inoltre riconosce che una riduzione del punteggio CDAI di almeno 100 punti dal basale sia indicativa di una **risposta al trattamento**; poiché tale punteggio risulta essere poco utilizzato, auspica di associare alla valutazione clinica della risposta una valutazione laboratoristica (PCR, crasi ematica, calprotectina fecale).

Definisce inoltre la malattia come

- **refrattaria/resistente** quando la MC è cronicamente attiva nonostante l'uso del farmaco alla dose massima consentita per un adeguato periodo di tempo;
- **steroidi dipendente** quando non è possibile sospendere lo steroide per via sistemica entro 3 mesi (9 mesi per budesonide) senza incorrere in una riattivazione della MC;
- **riacutizzata** in presenza di un punteggio di HBI > 4 associato ad una alterazione degli indici infiammatori e/o ad una eventuale conferma strumentale;
- **recidivata** per la comparsa di nuove lesioni dopo una resezione chirurgica "curativa.

**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**

Il GdL ritiene che la terapia con farmaco biologico debba essere considerata:

◆ **nei pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale;

il farmaco biologico potrà essere associato o meno alla terapia convenzionale (5-ASA e/o steroidi e/o immunosoppressori) in rapporto al quadro clinico o al suo andamento.

In particolare pur in assenza di interazioni farmacologiche, il GdL raccomanda la sospensione dello steroide e, quando il trattamento con biologico è stabilizzato, di valutare l'opportunità di continuare con la restante terapia convenzionale;

◆ **nei pazienti con MC attiva perianale semplice recidivante o complessa** in presenza di mancata risposta a terapia chirurgica ed antibiotica.

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-TNFα 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;

◆ **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-TNFα) 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 registrati 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.

## Quesito 5 Quale farmaco utilizzare se fallisce il primo biologico ?

### RACCOMANDAZIONE

Il GdL è concorde nell'affermare che i dati a supporto della scelta della strategia terapeutica dopo il fallimento di una prima linea biologica sono pochi e non conclusivi; pertanto anche sulla base della propria esperienza clinica il GdL suggerisce di rivalutare globalmente il paziente prima di modificare la strategia terapeutica.

Nello specifico:

- \* in caso di **fallimento primario a**:
  - un anti-TNF $\alpha$ , considerare l'utilizzo di un farmaco biologico con differente meccanismo d'azione (swap);
  - vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica (vedi box raccomandazioni quesito 5) la scelta del farmaco biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica.
- \* in caso di **fallimento secondario** (perdita di efficacia) a:
  - un anti-TNF $\alpha$  considerare lo switch ad un secondo anti-TNF $\alpha$ , previa ottimizzazione del dosaggio;
  - vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica, la scelta del biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica, previa ottimizzazione della schedula di trattamento;
- \* in presenza di **eventi avversi gravi** o ripetuti ad un anti-TNF $\alpha$ , la decisione di fare uno switch o uno swap è lasciata al clinico in base al singolo caso.

**Il GdL osserva inoltre che i dati attualmente disponibili per guidare la scelta terapeutica riguardano prevalentemente il fallimento di un primo anti-TNF $\alpha$ .**

**Quesito 6** Qual è la strategia terapeutica in caso di recidiva post-chirurgica ?**RACCOMANDAZIONE**

Prevenire o ritardare la recidiva in seguito a remissione di malattia indotta chirurgicamente è un obiettivo clinico importante nella gestione della MC.

**A tale scopo il GdL in accordo** con le Consensus ECCO e Francese, ritiene che la gestione del paziente nel periodo post-operatorio debba considerare i fattori di rischio per recidiva.

**In assenza di fattori di rischio**, il paziente potrà effettuare una terapia con 5-ASA (4g/die) o rimanere libero da terapia. Al controllo endoscopico dopo 6 mesi, se ancora libero da recidiva, potrà continuare con il trattamento in corso, al contrario iniziare il trattamento per la recidiva.

**In presenza di più fattori di rischio**, quali il fumo, un comportamento penetrante della malattia, chirurgia successiva alla prima, **il GdL ritiene** che entro 2 settimane dalla chirurgia il paziente debba essere valutato per un trattamento con biologico o tiopurine, lasciando al clinico la decisione di continuare o modificare la terapia al controllo dopo 6 mesi.

**Il GdL ritiene che debba essere considerato** un trattamento con farmaco biologico nelle seguenti scenari cliniche:

- recidiva endoscopica precoce (score di Rutgeerts  $\geq$  i2) nell'ileo pre-anastomotico, anche in assenza di sicura attività clinica,
- sospetto di recidiva clinico o laboratoristica previa conferma endoscopica e/o radiologica, in particolare nei pazienti con malattia prossimale (digiuno-ileale).

**Quesito 7** Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con un farmaco biologico in caso di risposta positiva ?**RACCOMANDAZIONE**

**I fattori prognostici indicativi del mantenimento della remissione alla sospensione del farmaco considerati dalla Consensus ECCO sono:**

- il rapido e pieno controllo della malattia sia sul versante clinico che laboratoristico, senza l'uso di steroidi e senza la necessità di ottimizzazione della terapia,
- l'ottenimento e mantenimento della remissione profonda (clinica, laboratoristica, endoscopica e radiologica).

Alla luce delle scarse evidenze disponibili il GdL si limita ad esprimere le seguenti considerazioni:

- ◆ nei pazienti in remissione profonda (clinica, biochimica e strumentale) che si protrae da almeno 1 anno, è ragionevole valutare la possibilità della sospensione del biologico. Nei pazienti che hanno raggiunto tale obiettivo mediante ottimizzazione della dose è opportuno un graduale ritorno al dosaggio standard prima della sospensione.
- ◆ in casi selezionati alla sospensione del biologico è ragionevole considerare l'introduzione delle tiopurine.

Alla sospensione del biologico il GdL raccomanda di attivare un protocollo di sorveglianza per identificare precocemente le riaccensioni.

Il GdL auspica che vengano prodotti studi clinici che consentano di definire criteri certi per la sospensione del trattamento con biologici

**M05BX04 DENOSUMAB (60 mg) – sc, A/Nota 79 RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo, specialista in medicina fisoca-riabilitativa), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento dell’osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.**

**Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, denosumab riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.**

**Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine in pazienti adulti ad aumentato rischio di frattura”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver approfondito le prove di efficacia e sicurezza disponibili per denosumab in prevenzione primaria delle fratture nei pazienti sottoposti a blocco ormonale adiuvante (donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma della prostata) ha espresso parere favorevole ad estendere agli specialisti oncologi la possibilità di prescrizione del farmaco attraverso il registro web based AIFA.

Nell’attesa che l’Agenzia del Farmaco aggiorni il registro web based per includere gli oncologi tra i prescrittori previsti, gli specialisti oncologi potranno comunque prescrivere il farmaco.

La CRF raccomanda che nella decisione di utilizzare denosumab o i bifosfonati, entrambi collocati in 1° scelta nella prevenzione primaria delle fratture nei pazienti in blocco ormonale adiuvante, si consideri insieme alle preferenze del/della paziente anche il rapporto costo/opportunità.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Con propria determina, AIFA alla fine del 2015 ha esteso la possibilità di prescrivere denosumab 60 mg s.c. anche agli oncologi (G.U. n. 279 del 30 novembre 2015). Inoltre, la Nota 79 (revisione di marzo 2017, G.U. n. 75 del 30 marzo 2017) prevede, coerentemente, la prescrizione anche da parte di questi specialisti in particolare per l’uso in prevenzione primaria delle fratture in pazienti sottoposti a blocco ormonale adiuvante.

Tuttavia, il Registro web del farmaco non è finora stato allineato alle decisioni assunte dalla Agenzia. A questo proposito la segreteria scientifica della CRF ha segnalato l’anomalia all’Ufficio registri di AIFA e si è in attesa dell’allineamento del registro in modo che includa anche lo specialista oncologo tra le figure autorizzate alla prescrizione. Esiste comunque la possibilità di prescrivere anche per lo specialista oncologo sulla base della decisione regionale.

Relativamente al ruolo in terapia di denosumab rispetto ai bifosfonati nel setting della prevenzione primaria delle fratture nei pazienti oncologici, va considerato che la Nota 79 pone sia denosumab che i bifosfonati come 1° scelta per la prevenzione primaria delle fratture nei pazienti sottoposti a blocco ormonale. Vari RCT hanno evidenziato che sia i bifosfonati che denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta dal blocco ormonale e che potrebbero avere anche un ruolo adiuvante (di prevenzione delle metastasi).

La CRF, dopo aver rivalutato le prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili per gli agenti antiassorbitivi in corso di terapia adiuvante e le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali, ha osservato che nella scelta di iniziare il trattamento con bifosfonati o denosumab occorra tenere in considerazione oltre alle caratteristiche/preferenze del singolo paziente i seguenti elementi:

- la durata della terapia antiassorbitiva dovrebbe essere auspicabilmente coerente con quella del blocco ormonale;
- dalla analisi degli studi pubblicati sull’uso di bifosfonati e denosumab in pazienti sottoposti in adiuvante a blocco ormonale si può concludere che:

- nelle pazienti con carcinoma della mammella in blocco ormonale adiuvante, non sono disponibili studi di confronto diretto tra bifosfonati e denosumab e non è quindi possibile stabilire l'efficacia relativa di tali principi attivi.

Gli studi disponibili per i bifosfonati ne hanno dimostrato l'efficacia vs placebo sulla mineralizzazione dell'osso (misurata mediante DXA) ma non sulla prevenzione delle fratture.

Uno studio condotto su circa 3.400 pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi in adiuvante ha dimostrato l'efficacia di denosumab vs placebo in termini di riduzione sia della demineralizzazione dell'osso (DXA) che del rischio fratturativo (Gnant M et al Lancet 2015)

- nei pazienti con carcinoma della prostata in blocco ormonale adiuvante, sia denosumab che i bifosfonati si sono dimostrati efficaci vs placebo in termini di riduzione della demineralizzazione ossea (misurata mediante DXA). In uno studio di piccole dimensioni (234 pazienti) di confronto testa a testa (Doria et al. Minerva Urologica e Nefrologica 2017), condotto in pazienti sottoposti a blocco ormonale adiuvante per carcinoma della prostata, che avevano una storia di almeno 1 evento fratturativo pregresso (quindi in prevenzione secondaria), la differenza nella frequenza di nuove fratture tra denosumab ed alendronato non è risultata statisticamente significativa;
- Le LG ESMO (2014) raccomandano di iniziare la terapia antiassorbitiva nei pazienti sottoposti a blocco ormonale se il T score < -2,0 oppure se sono presenti almeno 2 fattori di rischio clinici per frattura e considerano di scelta i bifosfonati, mentre denosumab è considerato una alternativa in alcuni pazienti (per entrambi i farmaci le LG formulano una raccomandazione I, B);
- Le LG internazionali della Endocrine Society (update 2020) sul trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa, prodotte con la metodologia GRADE, raccomandano di iniziare la terapia antiassorbitiva in tutte le donne ad alto rischio di frattura con i bifosfonati (raccomandazione positiva forte). Denosumab rappresenta una alternativa (raccomandazione positiva forte). Indipendentemente dalla scelta, la terapia dovrà essere associata ad una supplementazione di calcio e vitamina D e dovrà essere rivalutata ai fini della prosecuzione dopo un periodo di 3-5 anni (bifosfonati) o 5-10 anni (denosumab). Nel caso si decida di sospenderla, denosumab deve essere seguito, per un periodo di tempo adeguato, dal trattamento con altri antiassorbitivi in quanto i dati disponibili indicano un aumento della perdita minerale ossea alla sospensione del farmaco con conseguente aumento del rischio fratturativo (raccomandazione di buona pratica clinica).
- I bifosfonati sono disponibili sia in formulazione orale, somministrabile quotidianamente oppure settimanalmente, che (zoledronato) in formulazione ev che prevede una infusione/anno. Denosumab è somministrabile per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi;
- Per quanto riguarda gli eventi avversi i principali per i bifosfonati riguardano l'apparato gastroenterico per la via orale (comparsa/accentuazione di esofagite, che può essere minimizzata con l'assunzione della compressa con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti) e una sindrome acuta similinfluenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che si osserva comunemente in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.  
Con l'uso di bisfosfonati o denosumab sono state segnalate raramente fratture atipiche del femore, spontaneamente o dopo un trauma. Sia la terapia con bifosfonati che con denosumab è stata inoltre associata, anche se raramente, alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella.  
Solo denosumab, alla interruzione del trattamento, sembra associarsi ad un aumento dell'attività osteoclastica "di rimbalzo" con un conseguente aumento della perdita minerale ossea e del rischio fratturativo.

**N07BA03 VARENICLINA – os, A RR, Piano terapeutico AIFA cartaceo (da compilarsi da parte dei Centri Antifumo individuati dalle Regioni), PHT.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “cessazione dell’abitudine al fumo negli adulti”.**

**RIMBORSABILITA’ SSN LIMITATA A: pazienti adulti affetti da BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF acquisito il parere del Coordinamento regionale dei Centri antifumo (CAF) inserisce vareniclina in PTR e contestualmente definisce i seguenti criteri per la prescrizione ed erogazione del farmaco:

- l’utilizzo di vareniclina, secondo i criteri di eleggibilità definiti dal Piano terapeutico cartaceo AIFA deve avvenire all’interno di un programma di disassuefazione dal fumo definito dal CAF stesso per ciascun paziente;
- la prescrizione può avvenire unicamente all’interno dei CAF in cui è garantita la presenza di un medico;
- l’erogazione può avvenire esclusivamente attraverso la Distribuzione Diretta.

Ai fini di assicurare un follow up adeguato dei pazienti, la CRF ha concordato con i CAF la individuazione di un Centro prescrittore per provincia, prevedendo comunque ove necessario per motivazioni logistiche la possibilità di individuare più di un Centro. I Centri sono individuati dal Servizio Assistenza Territoriale con il supporto del Coordinamento regionale dei CAF, tenendo conto dei criteri sopra riportati.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vareniclina nella riunione del 17 ottobre 2019 (vedi verbale), con le seguenti conclusioni:

“La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vareniclina e considerato che:

- la terapia farmacologica per la cessazione del fumo ha dimostrato di avere una maggiore probabilità di successo quando utilizzata nell’ambito di programmi che ne prevedono l’utilizzo in affiancamento alla terapia comportamentale “ad alta intensità”;
- quando per il raggiungimento dell’obiettivo è necessario un grosso sforzo di volontà e una forte motivazione, è dimostrato che non fare alcuno sforzo economico può influenzare negativamente il raggiungimento dell’obiettivo ed il suo mantenimento nel tempo;

ritiene che ai fini del raggiungimento e mantenimento della cessazione dal fumo, la terapia farmacologica debba essere inserita nel contesto di un percorso strutturato di presa in carico del singolo paziente da parte dei Centri antifumo.

La Commissione concorda, pertanto, di procedere con l’inserimento del farmaco in PTR solo dopo aver definito tale percorso in accordo con i referenti dei Centri antifumo della Regione.”

La CRF ha di conseguenza definito in accordo con il Coordinamento regionale dei Centri antifumo (CAF) il contesto di utilizzo del farmaco ed i requisiti che i Centri devono possedere ai fini della sua prescrizione.

Ha, inoltre, acquisito il parere del Coordinamento dei CAF rispetto alla individuazione dei Centri prescrittori nell’ottica di assicurare una prescrizione appropriata ed un follow up puntuale dei pazienti che verranno trattati.

**N07XX12 PATISIRAN – ev, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: neurologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili:

- inserisce patisiran in Prontuario Terapeutico Regionale per l’indicazione: *“trattamento dell’amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2*. Patisiran è qualificato da EMA come medicinale orfano ed AIFA, per tale indicazione, ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica; è stato classificato in classe H RNRL con prescrizione SSN da parte di Centri specialistici individuati dalle regioni, vincolata alla compilazione di un Registro AIFA di monitoraggio *web-based* in accordo con le condizioni di rimborsabilità, eleggibilità definite nella GU 24 del 30 gennaio 2020.
- decide di riunire un gruppo di lavoro che preveda la partecipazione del Centro Regionale per la diagnosi e cura dell’Amiloidosi individuato presso l’ISBN della AUSL di Bologna, in quanto certificatore della maggior parte dei casi di amiloidosi ereditaria da transtiretina individuati in regione Emilia Romagna e di Professionisti (neurologo, cardiologo e genetista) coinvolti nel percorso di diagnosi e cura di questa malattia al fine di definire il posto in terapia di patisiran rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili (tafamidis) o di prossima commercializzazione (inotersen); dovrà inoltre essere definito un percorso regionale per la presa in carico di questi pazienti.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

L’amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR) è una malattia genetica rara, progressiva, multisistemica, autosomica dominante, causata da mutazioni (oltre 100) a carico del gene che codifica per la TTR. La transtiretina, nella forma di tetramero, viene prodotta principalmente dagli epatociti con funzione di trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo. Le mutazioni del gene rendono instabile il tetramero di transtiretina che tende a disaggregarsi in monomeri e dimeri con la formazione di fibrille di amiloide che si depositano nei tessuti (principalmente sistema nervoso periferico e autonomo ma anche tessuto cardiaco ed intestinale) determinando disfunzioni d’organo.

Le diverse mutazioni del gene TTR danno origine a quadri clinici anche molto diversi, in termini di manifestazioni prevalenti, età di esordio e velocità di progressione della malattia.

L’hATTR si presenta quindi con quadri fenotipici differenti a seconda delle mutazioni del gene coinvolte:

- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente neurologico (*Familial amyloidotic polyneuropathy-FAP*) - mutazione Val30Met (early o late onset);
- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente cardiologico (*Familial Amyloidotic Cardiomyopathy -FAC*) - mutazioni T60A, L111M, I68L e V122I.

Il trattamento richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, cardiologo, gastroenterologo) considerato che si tratta di una malattia sistemica, con coinvolgimento di più organi/apparati.

In molti pazienti la malattia non viene diagnosticata fino a quando le anomalie sensomotoria e autonoma iniziano a compromettere la deambulazione e la neuropatia è già di grado moderato. Nella forma cardiaca l’infiltrazione di amiloide porta all’ispessimento della parete cardiaca e a cardiomiopatia (insufficienza cardiaca per disfunzione diastolica e sistolica, nonché disturbi della conduzione e aritmie).

L’aspettativa di vita per questi pazienti è di 3-15 anni dall’insorgenza dei sintomi e dipende dal tipo di mutazione e dal quadro clinico (la sopravvivenza in media è di circa 5 anni).

L’esordio, in età adulta (in genere dopo i 40 anni), le conferisce una elevata probabilità di trasmissione e sono presenti zone endemiche in Portogallo, Francia, Svezia, UK e in Italia (Sicilia, Lazio, Puglia e Piemonte, Emilia-Romagna). La prevalenza stimata è di 1:100.000 abitanti.

Attualmente la terapia di riferimento dell'amiloidosi da transtiretina è rappresentata da farmaci stabilizzatori del tetramero di transtiretina:

- tafamidis (Vyndaquel® 20 mg cpr/die) con indicazione *“nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica”*. Classe H RRL (internista neurologo, cardiologo- registro di monitoraggio *web-based* AIFA);
- diflunisal (FANS), farmaco di importazione in quanto NON in commercio in Italia.

Il trapianto di fegato (OLT) di fatto elimina la TTR mutata dalla circolazione ma non influenza la produzione epatica di TTR *wild type*, che continua a essere prodotta dal fegato trapiantato. L'OLT è efficace solo nel rallentare la progressione della malattia nei pazienti con esordio precoce (circa un terzo), specialmente in quelli con mutazione V30M e durata della malattia breve prima del trapianto. Di conseguenza, quasi i due terzi dei pazienti con amiloidosi da hATTR non sono elegibili al trapianto.

Patisiran, un acido ribonucleico a doppio filamento (siRNA) che riconosce specificamente una sequenza geneticamente conservata non tradotta dell'intero mRNA di TTR *mutant* e *wild-type*, ne provoca la degradazione catalitica nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della TTR.

Nel principale studio registrativo ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo rispetto al placebo la progressione del danno neurologico a 18 mesi.

La somministrazione del farmaco avviene per via endovenosa e richiede una premedicazione con antistaminici (antiH1 e antiH2) e steroidi per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'infusione. Mancano attualmente dati di sicurezza a lungo termine.

*Il documento PTR n. 324\* è 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/>)*

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

**L01XE41 BINIMETINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**L01XE46 ENCORAFENIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Encorafenib in associazione con binimetinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600”.**

**DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 95 del 09 aprile 2020 è stata pubblicata la determina che definisce regime di rimborsabilità e prezzo di encorafenib e binimetinib a seguito della negoziazione dell'uso nel trattamento del melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600. Le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GReFO rispetto all'indicazione erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 14 febbraio 2019. Di conseguenza l'estensione di indicazione di encorafenib + binimetinib viene inserita in PTR. L'utilizzo della associazione deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

**Trattamento:** encorafenib + binimetinib

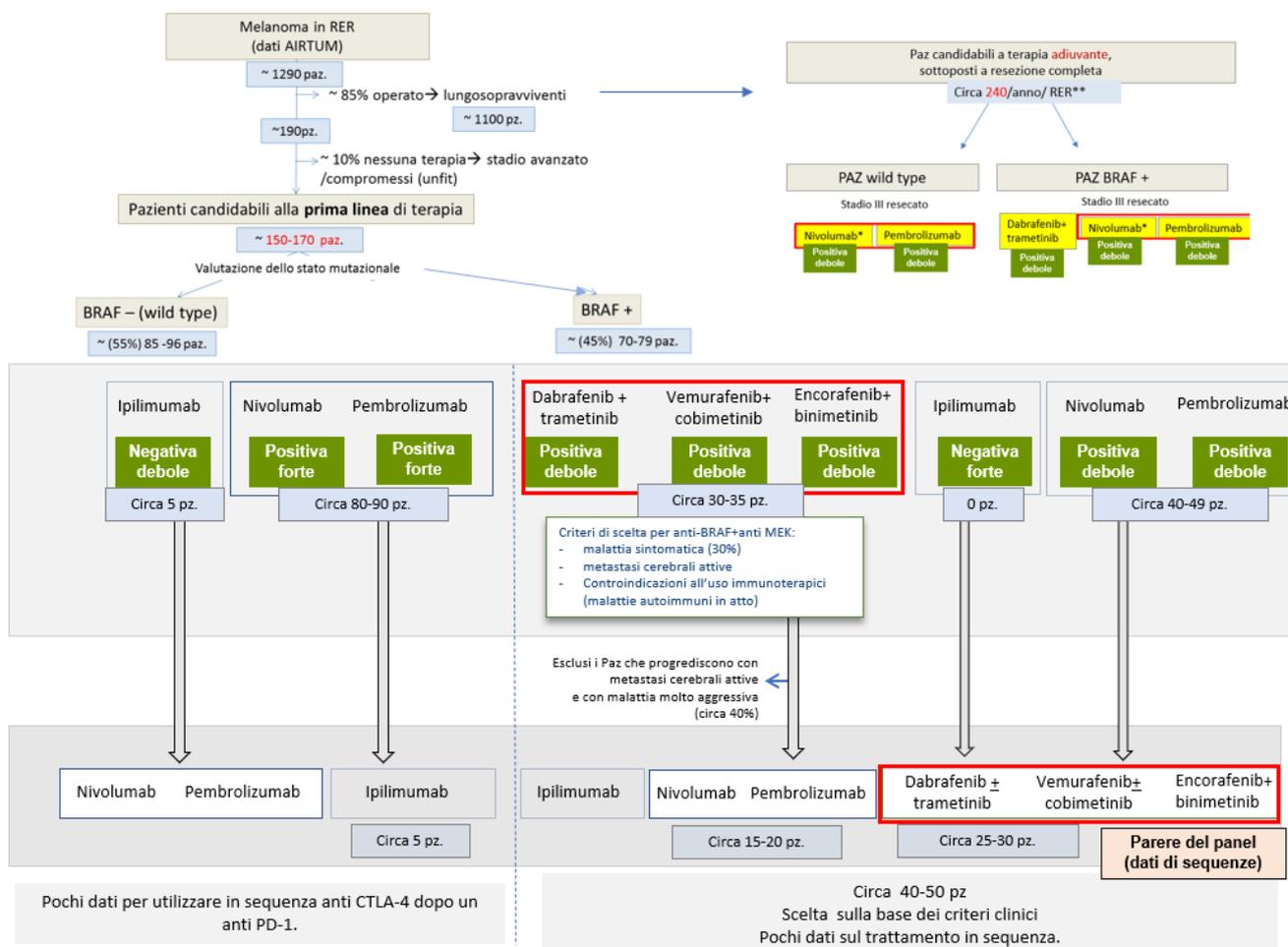
**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico con mutazione di BRAF, non pretrattati con anti-BRAF nella fase metastatica, **encorafenib in associazione a binimetinib potrebbe essere** utilizzato”.

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

Tale raccomandazione si inserisce nel contesto di quelle in precedenza approvate per le altre associazioni anti-BRAF + anti-MEK (dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib) rispetto alle quali presenta analoga direzione e forza.

Il panel concorda che a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento per il melanoma metastatico, nell'ambito delle associazioni anti-BRAF+ anti-MEK si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

**Figura 4.** flow chart per la definizione del posto in terapia delle associazioni anti-BRAF+anti-MEK nel trattamento melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600

**H05AA02 TERIPARATIDE BIOSIMILARE (Terrosa®) – sc, A/79 RR PT.**
**DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 96 del 10 aprile 2020 è stata pubblicata la determina di negoziazione del biosimilare Terrosa®, che viene inserito in PTR in coerenza con le decisioni assunte dalla CRF nella riunione del 14 novembre 2019 (vedi determina n. 23678 del 23 dicembre 2019).

**FARMACI INNOVATIVI RECENTEMENTE NEGOZIATI, DA RENDERE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILI PER LE INDICAZIONI REGISTRATE**

A causa dell'emergenza sanitaria COVID-19, le riunioni dei Gruppi di lavoro regionali e della CRF sono state temporaneamente sospese. In attesa delle raccomandazioni d'uso regionali, e nel rispetto di quanto previsto dall' art. 10, comma 2, e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, dovranno essere resi disponibili per le indicazioni rimborsate i seguenti farmaci innovativi:

**Farmaci oncoematologici:****1. Venetoclax** per la nuova indicazione:

“Venetoclax in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL - chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente”.

Requisito di **innovatività condizionata** presente (GU n.291 del 12-12-2019)

**Classificato in fascia H** - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- oncologo ed ematologo (RNRL).

Prescrizione con registro web-AIFA

**2. Caplacizumab** per l'indicazione terapeutica:

"Caplacizumab e' indicato per il trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmateresi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione”.

Requisito di **innovatività condizionata** presente. (GU n.13 del 17-01-2020)

**Classificato in fascia H** – medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo (RRL).

**3. Brentuximab vedotin** per l'indicazione terapeutica:

“brentuximab vedotin e' indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da Linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30 positivo, sottoposti ad almeno una precedente terapia sistemica”

Requisito di **innovatività condizionata** presente. (GU n.256 del 31-10-2019)

**Classificato in fascia H** - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Prescrizione con registro web-AIFA

**Farmaci per l'emofilia A:****1. Emicizumab** per l'indicazione terapeutica:

“profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII”

Requisito di **innovatività condizionata** presente. (GU n.71 del 18-03-2020)

**Classificato in fascia A** – RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: ematologo, internista, PHT

**Farmaci per malattie rare:**

1. **Metreleptina** per l'indicazione terapeutica:

“è indicata in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni”.

Requisito di **innovatività condizionata** presente. (GU n.72 del 19-03-2020)

**Classificato in fascia H - RRL** prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra.  
Prescrizione con scheda di prescrizione ospedaliera

Si precisa che:

Metreleptina non e' rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale per l'indicazione: “in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato”