

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 15515 del 11/09/2020 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2020/15865 del 11/09/2020

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

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

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

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

**Responsabile del procedimento:** Luca Barbieri

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

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. 10744 del 24/06/2020 "proroga della commissione regionale del farmaco, già nominata con propria determinazione n. 4187 del 28 marzo 2018, fino alla nomina della nuova commissione e comunque non oltre il 31 dicembre 2020" con la quale la Commissione in carica è stata prorogata fino a nomina della nuova e comunque non oltre il 31 dicembre 2020;
- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 13861 del 11/08/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 25 giugno 2020;
- il 28 luglio 2020 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, 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);

- n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Richiamata 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";

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, 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.

Luca Barbieri

## **ALLEGATO A**

### **DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 28 LUGLIO 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**A16AB17 CERLIPONASE ALFA - intracerebroventr, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1)".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per cerliponase alfa per l'indicazione nel "trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1)", per la quale il farmaco ha ottenuto la rimborsabilità SSN ed il riconoscimento della innovatività piena da parte di AIFA (GU n. 121 del 12.05.2020), ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

La prescrizione da parte degli unici due Centri regionali, attualmente attivi, per la diagnosi, trattamento e follow up della ceroidolipofuscinosi (UO clinica neurologica/neuropsichiatria infantile dell'ISBN della AUSL di Bologna e Ambulatorio di neurologia pediatrica della AOU di Bologna) deve avvenire mediante il Registro web based AIFA, che definisce sia criteri di eleggibilità che quelli per la prosecuzione del trattamento in regime SSN.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La ceroidolipofuscinosi di tipo 2 è una malattia neurodegenerativa ultra rara (incidenza stimata: 0,22-9,0/100.000 nati vivi; prevalenza stimata: 0,6-0,8/1.000.000 nel Nord Europa) ad esordio pediatrico (in genere tra i 2 ed i 4 anni) causata da un deficit dell'enzima tripeptidilpeptidasi-1 (TPP-1) che deriva da una mutazione del gene CLN2 con perdita di funzione dell'enzima.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione del deficit di TPP-1 su campione di tessuto (sangue, leucociti o fibroblasti) e viene confermata mediante genetica.

Cerliponase alfa è una TPP-1 ricombinante ottenuta in forma inattiva che viene attivata nei lisosomi per clivaggio di un frammento di 195 aminoacidi. La somministrazione per via intracerebroventricolare garantisce il raggiungimento delle massime concentrazioni dell'enzima al sito d'azione.

**B01AB05 ENOXAPARINA BIOSIMILARE (GHEMAXAN®) - sc, ev A RR, PHT.**

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE:** “Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP), ad esclusione dell’EP che può richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

**Sindrome coronarica acuta:**

- Trattamento dell’angina instabile e dell’infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.

- Trattamento dell’infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI)”.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per enoxaparina biosimilare Ghemaxan® esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR.

**B02BD14 SUSOCTOCOG ALFA – ev, H OSP.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “Trattamento degli episodi emorragici in pazienti con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del fattore VIII. E’ indicato negli adulti”.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per susoctocog alfa per l’indicazione nel “trattamento degli episodi emorragici in pazienti [adulti] con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del FVIII” ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR, al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il controllo degli episodi emorragici acuti nei pazienti con emofilia acquisita.

In considerazione del fatto che l’utilizzo del farmaco richiede un attento monitoraggio della attività del FVIII rispetto agli obiettivi terapeutici da raggiungere, la CRF raccomanda in accordo con le LG AICE recentemente pubblicate che la somministrazione di susoctocog come terapia sostitutiva avvenga in coordinamento con i Centri MEC regionali o di un Centro emostasi, ove è disponibile un laboratorio in grado di eseguire i necessari test di monitoraggio.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Susoctocog alfa è un FVIII ricombinante B-deleto ottenuto in cellule BHK con sequenza omologa al FVIII porcino (1.448 aminoacidi con una massa molecolare di circa 175 kDa), con indicazione nel trattamento acuto del sanguinamento in pazienti adulti con emofilia A acquisita (EAA).

L'EAA è una sindrome emorragica rara (prevalenza stimata: 2:1.000.000 abitanti) a patogenesi autoimmune, dovuta allo sviluppo di autoanticorpi verso il FVIII che ne neutralizzano l’attività coagulante (inibitori) e/o ne inducono una più rapida clearance.

La terapia è volta da un lato al controllo del sanguinamento in corso, dall’altro alla eradicazione degli anticorpi neutralizzanti (terapia immunosoppressiva).

Per quanto riguarda il controllo del sanguinamento le opzioni terapeutiche includono:

- la terapia sostitutiva (es. con FVIII ad alte dosi);
- il trattamento con agenti bypassanti (FVIIa o concentrati del complesso protrombinico attivato, aPCC)

Susoctocog si colloca nell'ambito della terapia sostitutiva. Le differenze nella sequenza del FVIII porcino rispetto a quello umano sono tali da consentire di mantenere l'effetto emostatico a fronte della presenza di anticorpi neutralizzanti diretti contro il FVIII umano.

A differenza della terapia con agenti bypassanti la terapia sostitutiva con FVIII (umano o porcino) consente di modulare l'attività emostatica in base ad intensità e localizzazione del sanguinamento. Ciò implica che la posologia somministrata venga aggiustata sulla base della determinazione dei livelli di FVIII circolanti.

Recentemente è stato pubblicato da parte della Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) il documento "Emofilia A acquisita: raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento delle emorragie e la gestione generale del paziente". Il documento considera come opzioni di 1° linea per il trattamento dei sanguinamenti acuti clinicamente rilevanti nei pazienti con diagnosi di EAA sia i bypassanti (raccomandazione IB) che susoctocog alfa (raccomandazione IC), nei pazienti in cui sia stata preliminarmente rilevata bassa cross-reattività anti-pFVIII e ove ci sono le condizioni per garantire il monitoraggio di laboratorio necessario, in primo luogo il dosaggio del FVIII con standard specifico.

Rispetto a susoctocog alfa il documento riporta le seguenti raccomandazioni:

- *"susoctocog alfa può essere considerato in pazienti adulti ricoverati in strutture ospedaliere in cui sia garantita la gestione del trattamento da parte di un Centro specializzato nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite e la disponibilità di un laboratorio specialistico di coagulazione in grado di eseguire i test di monitoraggio dell'efficacia terapeutica, in regime h24. Il trattamento con susoctocog alfa richiede un attento monitoraggio clinico e la valutazione dei livelli di FVIII circolante raggiunti 30 minuti e 3 ore dopo ogni singola somministrazione".*
- *"Susoctocog alfa rappresenta un'opzione di trattamento in particolare in condizioni in cui il monitoraggio del mantenimento di livelli emostatici di FVIII possa contribuire a migliorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento, come in caso di emorragie gravi, interventi chirurgici, manovre invasive e/o in pazienti con elevato rischio cardiovascolare o tromboembolico per la presenza di comorbilità o concomitanti fattori di rischio".*

Rispetto al trattamento con agenti bypassanti il Panel AICE considera che:

- *"gli agenti bypassanti sono da considerarsi in prima linea in particolare qualora il trattamento venga intrapreso al di fuori di Centri specializzati e/o nel caso non sia disponibile un pronto e costante monitoraggio di laboratorio per l'utilizzo di strategie alternative";*
- *"in caso si utilizzino agenti bypassanti, la valutazione della loro efficacia si basa su criteri eminentemente clinici e deve essere effettuata assiduamente, ad intervalli che non superino le 6-12 ore".*

#### RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DELLA NOTA AIFA N. 95.

##### DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 95 (GU n. 177 del 15 luglio 2020) a seguito dell'esclusione dalla nota di ingenolo mebutato non più disponibile in commercio.

Ingenolo mebutato è stato eliminato dal PTR nella riunione della CRF del 21 maggio us (Det. n. 11195 del 01/07/2020).

**J05AP57 GLECAPREVIR E PIBRENTASVIR - os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: internista, infettivologo, gastroenterologo), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento dell’infezione cronica da virus dell’epatite C (HCV) negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni”. INNOVATIVITA’ TERAPEUTICA.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF recepisce la negoziazione della rimborsabilità SSN di glecaprevir/pibrentasvir per:

- l’estensione dell’indicazione terapeutica al trattamento degli adolescenti a partire dai 12 anni di età con epatite cronica C, per la quale AIFA ha riconosciuto alla associazione l’innovatività piena (GU n. 177 del 15 luglio 2020)
- il regime a 8 settimane in pazienti con epatite C cronica di genotipo 3, con cirrosi compensata e naïve al trattamento.

**J05AR25 LAMIVUDINA E DOLUTEGRAVIR - os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: infettivologo).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’infezione da virus dell’immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell’integrasi o verso lamivudina”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la associazione preconstituita Dolutegravir/Lamivudina per l’indicazione nel “trattamento dell’infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età > 12 anni, con peso corporeo  $\geq 40$  kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell’integrasi o verso lamivudina”, esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR come opzione terapeutica da utilizzare nell’ambito sia:

- della terapia iniziale nei pazienti naïve con lo scopo di ottenere la soppressione virologica. In tale setting di pazienti la CRF ritiene, sulla base dei dati disponibili in letteratura ed in accordo con quanto raccomandato dalle LG EACS 2019, che la associazione sia da considerare tra le opzioni di scelta nei pazienti HBsAg negativi, con carica virale < 500.000 copie/ml e con una conta dei linfociti CD4+ > 200 cellule/mcl;
- delle strategie di “semplificazione” della terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica stabile.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

##### **a. pazienti naïve alla ART**

Le principali LG internazionali concordano nel raccomandare per il trattamento iniziale della infezione da HIV-1 regimi ART a 3 o 2 farmaci contenenti un inibitore dell’integrasi come farmaco *anchor*.

Tra i regimi a 2 farmaci (2D) l’unico che attualmente è considerato è quello costituito da dolutegravir + lamivudina (DTG + 3TC) poiché ha dimostrato nell’ambito di 2 RCT (studi GEMINI) di fase III in doppio cieco, un’efficacia non inferiore ad un regime a 3 farmaci (3D) contenente DTG come *anchor* e tenofovir disoproxil fumarato / emtricitabina (TDF/FTC) come *backbone* nell’ottenere la soppressione virologica a 48 settimane, mantenuta anche all’osservazione a 96 settimane.

##### **b. pazienti in soppressione virologica stabile**

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

- dolutegravir/rilpivirina
- dolutegravir/lamivudina
- un inibitore delle proteasi (atazanavir o darunavir) boosted (con ritonavir o cobicistat) + lamivudina in quanto, in base ai dati disponibili in letteratura, tali associazioni hanno dimostrato tassi di rebound della viremia confrontabili con la triplice terapia antiretrovirale.

In particolare per quanto riguarda la associazione dolutegravir/lamivudina le principali prove di efficacia e sicurezza derivano da un RCT di fase III multicentrico, in aperto (studio TANGO) che ha dimostrato la non inferiorità dello switch all'associazione rispetto alla prosecuzione del trattamento con un regime ART a 3 o 4 farmaci, contenente TAF nel *backbone*.

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

#### **L01XC32 ATEZOLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

##### **NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

**“Atezolizumab, in combinazione con carboplatino ed etoposide, e' indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC)”.**

**“Atezolizumab in combinazione con nab-paclitaxel e' indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC) non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1  $\geq$  1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.**

##### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per atezolizumab ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle estensioni di indicazioni del farmaco per i setting seguenti, rispetto ai quali ha approvato le relative raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO:

- a. **Trattamento di 1° linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC)**

**Trattamento:** *atezolizumab + carboplatino ed etoposide*

##### **Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) il trattamento di induzione in prima linea con **atezolizumab** in associazione a **carboplatino ed etoposide**, seguito da mantenimento con atezolizumab in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

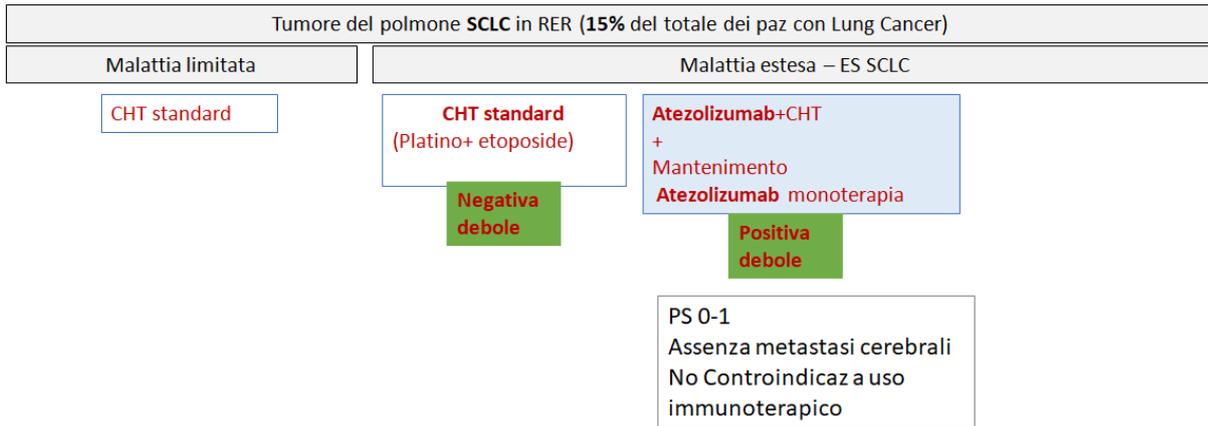
**Trattamento:** *carboplatino + etoposide*

##### **Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) il trattamento di prima linea con **carboplatino in associazione ad etoposide**, **non dovrebbe essere** utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE/INCERTO**.

**Figura 1.** flow chart per la definizione del posto in terapia di atezolizumab + carboplatino ed etoposide nel trattamento in 1° linea del carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC)



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

**b. Trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC) non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1  $\geq$  1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica**

**Trattamento: atezolizumab + nab paclitaxel**

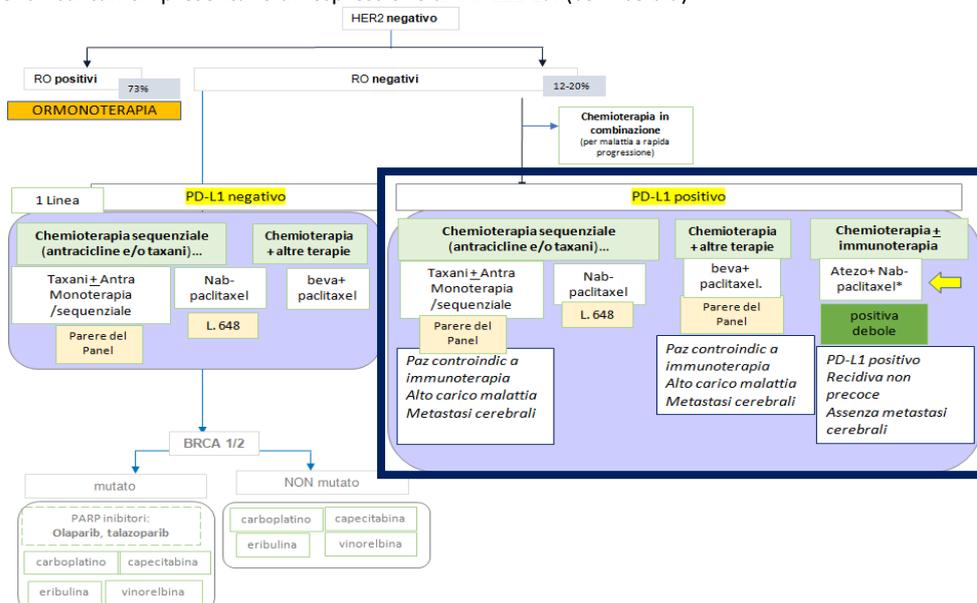
**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con tumore mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC), non resecabile, localmente avanzato o metastatico non precedentemente esposti a chemioterapia per malattia metastatica\* atezolizumab in associazione a nab paclitaxel 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**.

\*Nei pazienti i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1  $\geq$  1%

**Figura 2.** flow chart per la definizione del posto in terapia di atezolizumab + nab paclitaxel per il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo non resecabile, localmente avanzato o metastatico non precedentemente trattato con chemioterapia nei pazienti i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1  $\geq$  1% (cornice blu)



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

**L04AC13 IXEKIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, dermatologo, internista), Scheda di prescrizione AIFA cartacea (psoriasi a placche).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “ixekizumab da solo o in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

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

- inserisce ixekizumab in Prontuario Terapeutico Regionale come ulteriore opzione terapeutica per l’indicazione: “da solo o in associazione a metotrexato per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)” (GU 231 del 2 ottobre 2019)
- chiede di convocare il Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia e dermatologia per definirne il posto in terapia e aggiornare il documento regionale n. 209 (aggiornato a gennaio 2016).

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

L’artrite psoriasica è definita come una spondiloartropatia infiammatoria sieronegativa caratterizzata da artrite (con interessamento periferico e/o assiale) e psoriasi, associate in modo variabile ad altre manifestazioni extra-articolari (uveite, ecc).

Sulla base delle manifestazioni cliniche predominanti, come suggerito dal gruppo di ricerca G.R.A.P.P.A. (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2019*) e dell’AAD (*American Academy of Dermatology, 2009*), per definire in modo mirato e personalizzato la strategia terapeutica più appropriata, secondo un approccio multidisciplinare, il Gruppo di Lavoro regionale ha individuato 5 scenari clinici prevalenti

- Scenario 1: predominanza di artrite periferica.
- Scenario 2: predominanza di spondilite psoriasica (sacro-ileite e/o spondilite), con o senza artrite periferica.
- Scenario 3: predominanza di entesite (infiammazione ai siti d’inserzione dei tendini, legamenti o capsule articolari)
- Scenario 4: predominanza di dattilite (tumefazione uniforme di una o più dita delle mani o dei piedi comunemente detta “dito a salsicciotto”).
- Scenario 5: predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale.

Ixekizumab (IXE) è un **anticorpo monoclonale umanizzato (da linea cellulare di criceto cinese CHO) che si lega direttamente all’IL-17 e la neutralizza**. Elevate concentrazioni di IL-17A sono implicate nella patogenesi della psoriasi considerato che promuovono la proliferazione e l’attivazione dei cheratinociti e dell’artrite psoriasica poiché promuovono l’infiammazione che determina un danno erosivo.

Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 160 mg (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita successivamente da una dose di 80 mg ogni 4 settimane.

Nei principali studi registrativi (SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2) dopo 24 settimane di trattamento ixekizumab ha dimostrato di migliorare, in modo statisticamente significativo rispetto al placebo, i principali parametri di risposta considerati nei diversi scenari della malattia (es: ACR20 e PASI75), in pazienti con attività di malattia moderata-grave *naïve* o già trattati con bDMARDs. Nel trattamento dell’artrite psoriasica non sono emersi nuovi segnali di sicurezza ed il profilo di rischio di ixekizumab si è rivelato sovrapponibile a quello osservato nel trattamento della psoriasi a placche.

**N02CD01 ERENUMAB – sc, A RRL (centri ospedalieri o specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee, neurologo), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**N02CD02 GALCANEZUMAB - sc, A RRL (centri ospedalieri o specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee, neurologo), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**N02CD03 FREMANEZUMAB - sc, A RRL (centri ospedalieri o specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee, neurologo), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: “Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS  $\geq 11$ ], già trattati con altre terapie di profilassi per l’emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell’emicrania”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF viene informata che nella GU n. 182 del 21.07.2020 sono state pubblicate le determinazioni di negoziazione della rimborsabilità SSN degli anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, galcanezumab e fremanezumab) per la profilassi dell’emicrania episodica ad alta frequenza e cronica.

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento degli antiCGRP in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia da parte del Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci per l’emicrania, recentemente nominato (Det. 10061 della DG Cura della Persona, Salute e Welfare del 08/06/2020).

La prescrizione di questi farmaci da parte dei Centri/Ambulatori per la diagnosi e terapia delle cefalee individuati dalla Regione deve avvenire attraverso il relativo registro *web based* AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento e quelli per la sua prosecuzione in regime di rimborsabilità.