

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 23071 del 24/12/2020 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2020/23599 del 24/12/2020

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

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

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

**Firmatario:** FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio

**Responsabile del procedimento:** Fabia Franchi

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. 20944 del 21/11/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 08 ottobre 2020;
- il 5 novembre 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 duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

#### 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);

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

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 due documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Fabia Franchi

## **ALLEGATO A**

### **DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 05 NOVEMBRE 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**A16AB15 VELMANASE ALFA – ev, H RNRL (prescrizione degli specialisti dei Centri regionali malattie rare), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: "Terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento di manifestazioni non neurologiche in pazienti affetti da alfa-mannosidosi moderata".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per velmanase alfa come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento di manifestazioni non neurologiche in pazienti affetti da alfa-mannosidosi moderata, indicazione per cui il farmaco ha ottenuto la rimborsabilità SSN, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR. La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del relativo Registro web based AIFA.

In considerazione del fatto che:

- la alfa-mannosidosi è una patologia ultrarara per la quale attualmente non vengono effettuati screening neonatali routinari mirati alla diagnosi precoce, pertanto nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene quando il paziente giunge all'osservazione perché sintomatico;
- in base all'analisi del Registro malattie rare della Regione Emilia Romagna risultano 2 pazienti certificati a seguito della diagnosi effettuata in un caso presso la Pediatria della AOU di Bologna e nell'altro dall'Ospedale Bambin Gesù di Roma

la CRF propone di attivare la prescrizione sul registro web di velmanase alla UO Pediatria della AOU di Bologna, che rappresenta attualmente il Centro della nostra regione che ha gestito l'unico paziente trattato in ambito regionale. L'attivazione sul registro di altri Centri prescrittori verrà valutata in seguito qualora se ne verificasse la necessità.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La alfa-mannosidosi è una malattia autosomica recessiva ultrarara (prevalenza stimata: 1:500.000 - 1:1.000.000 persone) causata da mutazioni nel gene MAN2B1 sul cromosoma 19 che codifica per l'enzima alfa-mannosidasi lisosomiale.

La carenza di enzima funzionale che ne deriva è responsabile del blocco della degradazione delle glicoproteine che porta ad accumulo di oligosaccaridi ricchi di mannosio nei lisosomi di tutti i tessuti con alterazioni funzionali e comparsa di patologie multisistemiche.

Se ne conoscono 3 sottotipi:

- **Lieve (tipo 1):** si manifesta tardivamente in genere con debolezza muscolare e non si associa ad anomalie scheletriche o cognitive. E' caratterizzata da progressione lenta;
- **Moderata (tipo 2):** si manifesta prima dei 10 anni di età con debolezza muscolare ed anomalie scheletriche, possono comparire manifestazioni neurologiche (es. atassia) intorno ai 20 anni. E' caratterizzata da progressione lenta;
- **Grave (tipo 3):** si manifesta con compromissione cognitiva, motoria, scheletrica, comparsa precoce di epatosplenomegalia ed immunodepressione con infezioni frequenti (in particolare, otiti medie nei bambini, infezioni delle vie respiratorie negli adulti). E' caratterizzata da una progressione rapida.

La diagnosi si basa sulla misurazione dell'attività enzimatica della alfa-D-mannosidasi nei globuli bianchi, che risulta ridotta.

L'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti sono variabili e dipendono dal sottotipo che il paziente presenta. I pazienti con insorgenza precoce e forma grave (tipo 3) solitamente non superano l'infanzia mentre quelli con forme meno gravi hanno una aspettativa di vita più lunga.

Velmanase alfa è una alfa-mannosidasi ricombinante prodotta in cellule CHO con sequenza aminoacidica identica a quella dell'enzima umano.

E' rimborsata SSN per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche in pazienti con alfa-mannosidosi moderata (tipo 2) e la sua prescrizione da parte dei Centri individuati dalle regioni è legata ad un registro web attivo sulla Piattaforma di AIFA.

**B02BX07 LUSUTROMBOPAG - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti: ematologo, internista, gastroenterologo).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della trombocitopenia severa in pazienti adulti affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, ha espresso parere favorevole all'inserimento di lusutrombopag per il "trattamento della trombocitopenia severa in pazienti adulti affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive" come opzione terapeutica da somministrare per via orale, in alternativa ad una trasfusione di piastrine prima della procedura chirurgica. La classe di rimborsabilità è H, il regime di fornitura RNRL su prescrizione centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, internista, gastroenterologo).

La CRF ritiene che:

- la gestione perioperatoria del paziente candidato a questo farmaco (controllo della conta piastrinica prima dell'inizio del trattamento e prima della procedura chirurgica, consegna del farmaco al paziente in Erogazione Diretta) richieda un certo sforzo organizzativo da parte dei reparti che vorranno utilizzare lusutrombopag;
- ai fini della selezione dei pazienti da trattare con lusutrombopag dovrebbero essere considerati i criteri di inclusione ed esclusione dello studio registrativo, sia rispetto al valore soglia delle piastrine sia rispetto al tipo di procedura chirurgica;
- sia necessario monitorare nel tempo il consumo regionale e
- si dovrà stabilire il posto in terapia del farmaco, considerata l'imminente negoziazione di un ulteriore agonista del recettore della trombopoietina (TPO) attivo per via orale, avatrombopag.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La trombocitopenia, definita come una conta piastrinica (PC) < 150.000/ $\mu$ L, rappresenta una delle complicanze più comuni nei pazienti con epatopatia cronica (*Chronic liver Disease* - CLD) indipendentemente dalla sua eziologia (virale, alcolica, metabolica, autoimmune ecc.). In letteratura è descritto che circa il 76% di questi pazienti presenta una PC compresa fra 100.000 e 150.000 e il 13% fra 50.000 e 100.000 [Afdhal et al. 2008]. In questi pazienti una conta piastrinica <50.000/ $\mu$ L è rara e, in assenza di prove certe sulla frequenza di questo dato, si stima che si verifichi solo dall'1% al 2,6% della popolazione di pazienti con CLD [Qureshi K, et al 2016].

La piastrinopenia è definita moderata con PC fra 50 e 100.000/ $\mu$ L, grave se le piastrine sono <50.000 /  $\mu$ L.

Nella CLD i principali fattori che contribuiscono alla riduzione del numero di piastrine sono: la ridotta produzione epatica del fattore di crescita ematopoietico, trombopoietina, il sequestro delle piastrine nella milza e la soppressione del midollo osseo.

Con una PC bassa il rischio di sanguinamento durante e dopo interventi chirurgici e procedure invasive aumenta. In uno studio, il 31% dei pazienti con CLD sottoposti a una procedura e con una conta piastrinica <75.000/ $\mu$ L aveva una complicanza emorragica correlata alla procedura stessa [Giannini EG, et al 2010].

Va comunque osservato che è ancora controverso se per prevenire complicanze emorragiche sia necessario aumentare la PC. Finora la trasfusione di piastrine è stato l'unico trattamento disponibile per correggere la trombocitopenia clinicamente rilevante in pazienti candidati ad una procedura invasiva [Qureshi K, et al 2016]. Nell'EPAR di lusutrombopag viene anche sottolineato che attualmente nessuna linea guida internazionale definisce la stessa soglia di PC al di sotto della quale è necessaria una trasfusione prima di procedure invasive in questi pazienti [Maan R, et al 2015]. E' generalmente accettato che molte procedure

invasive come le biopsie epatiche possano essere eseguite in sicurezza con conte piastriniche superiori a 50-75.000 /  $\mu$ L.

Lusutrombopag è un nuovo farmaco per via orale, agonista del recettore della trombopoietina (TPO) che agendo sulle cellule staminali emopoietiche stimola la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti (trombocitopoiesi) attraverso una via simile a quella utilizzata dalla TPO endogena.

#### **FARMACI PER I TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO A CELLULE SQAMOSE IN STADIO METASTATICO O RICORRENTE NON OPERABILE:**

**L01XC18 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU), è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ ”. E’ stata riconosciuta l’INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pembrolizumab in monoterapia e in associazione a chemioterapia per il “trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ ” ha:

- espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco, che ha ricevuto la rimborsabilità SSN con la pubblicazione della relativa determina nella G.U. n. 311 del 16 dicembre 2020;
- approvato le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO.

L’utilizzo di pembrolizumab dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal Registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

**Setting: 1° linea metastatica o ricorrente non operabile**

**Trattamento: pembrolizumab in monoterapia**

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con carcinoma squamoso della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ , **Pembrolizumab in monoterapia** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

**Trattamento: pembrolizumab + chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU)**

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con **carcinoma squamoso** della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ , **Pembrolizumab+chemioterapia** contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

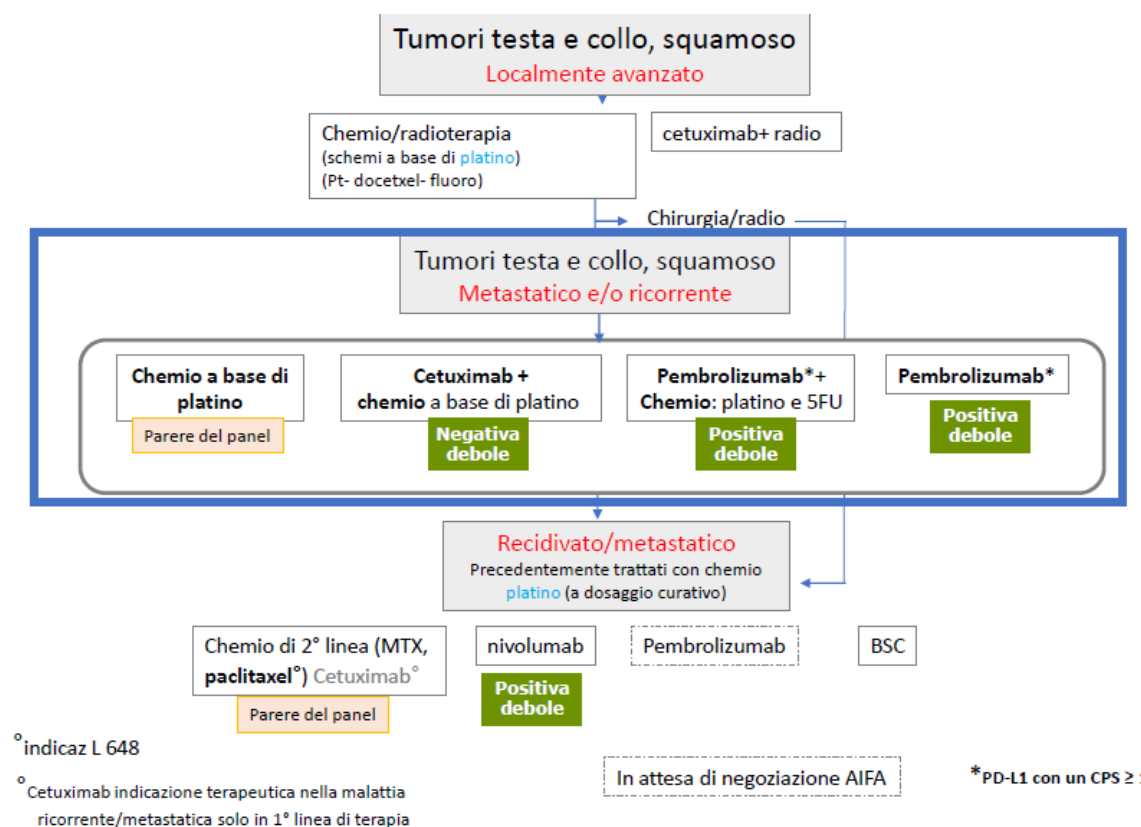
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE**

**Trattamento: cetuximab+chemioterapia a base di platino**

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con carcinoma squamoso della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, Cetuximab+chemioterapia a base di platino, non dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE-INCERTO**

**Figura 1.** flow chart per la definizione del posto in terapia di pembrolizumab in monoterapia e in associazione a chemioterapia per il “trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ ”.



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

## FARMACI PER L'EPATOCARCINOMA PRECEDENTEMENTE TRATTATO

**L01XE26 CABOZANTINIB** - os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED.

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “come monoterapia per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) negli adulti che sono stati precedentemente trattati con sorafenib”.

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per cabozantinib e regorafenib per il “trattamento in monoterapia del carcinoma epatocellulare (Hepato Cellular Carcinoma, HCC) negli adulti che sono stati precedentemente trattati con sorafenib”, esprime parere favorevole all'inserimento in PTR dell'indicazione relativa a cabozantinib e approva le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO per entrambi i farmaci in questo setting di pazienti.

Regorafenib nell'indicazione per il trattamento dell'epatocarcinoma dopo trattamento con sorafenib era stato precedentemente inserito in PTR con Det. n. 19842 del 28/11/2018 senza che fosse formulata una raccomandazione da parte del Panel GReFO.

La CRF conferma che, come già previsto per regorafenib, la prescrizione di cabozantinib avvenga nell'ambito di un'unità di valutazione che garantisca:

- la gestione multidisciplinare di tale patologia, da parte degli specialisti coinvolti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, infettivologo, radioterapista, etc) che comprenda il follow-up e la gestione degli eventi avversi;
- l'inserimento dei dati prescrittivi nel DB oncologico anche ai fini di un uso appropriato delle risorse.



Considerata la bassa numerosità della casistica, la complessità della terapia e la possibilità di dover gestire in acuto eventi avversi gravi, la CRF ritiene che la centralizzazione della prescrizione potrebbe favorire l'uso più appropriato e sicuro del farmaco.

La prescrizione attraverso il registro AIFA web based potrà avvenire da parte dei Centri già autorizzati per regorafenib.

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

**Setting: pazienti con epatocarcinoma, dopo una linea di terapia**

**Trattamento: cabozantinib**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con carcinoma epatocellulare avanzato o non operabile precedentemente trattati con sorafenib, **cabozantinib potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)"

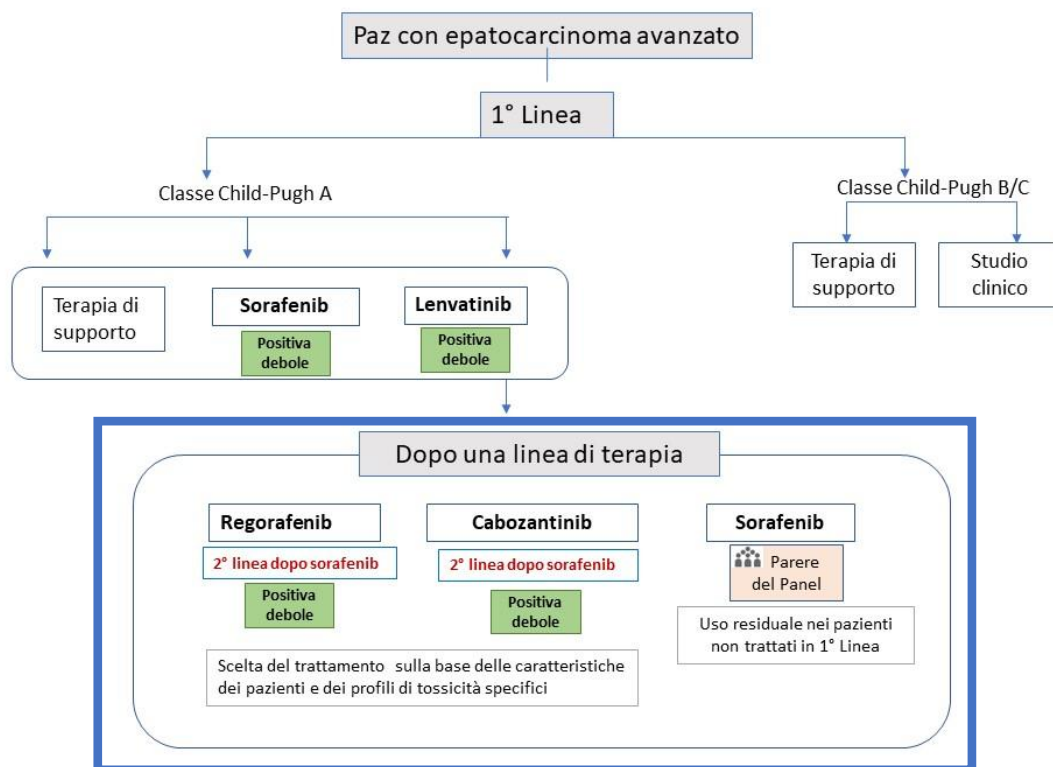
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE**

**Trattamento: regorafenib**

**Raccomandazione:** Nei pazienti adulti con carcinoma epatocellulare avanzato o non operabile precedentemente trattati con sorafenib, **regorafenib 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**

**Figura 2.** flow chart per la definizione del posto in terapia di cabozantinib e regorafenib per il trattamento del carcinoma epatocellulare avanzato o non operabile precedentemente trattati con sorafenib.



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

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

FARMACI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NON SMALL CELL LUNG CANCER, NSCLC), POSITIVO PER LA CHINASI DEL LINFOMA ANAPLASTICO (ALK) IN STADIO AVANZATO:

L01XE43 BRIGATINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, pneumologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK”. E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ.

#### DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 305 del 09 dicembre 2020 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di brigatinib per l'uso “come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK”.

Le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GReFO rispetto all'indicazione di brigatinib nei pazienti precedentemente non trattati con un inibitore di ALK (1° Linea di anti-ALK) erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 08 ottobre 2020, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_08-ottobre-2020.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_08-ottobre-2020.pdf).

L'indicazione viene, pertanto, inserita in PTR. L'utilizzo di brigatinib dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

**Setting:** Pazienti precedentemente non trattati con un inibitore di ALK

#### Trattamenti: brigatinib (in negoziazione AIFA) e alectinib

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **uno degli inibitori della tirosin-chinasi anti ALK di nuova generazione, alectinib o brigatinib**, deve essere utilizzato in prima linea”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE** (per entrambi i farmaci).

Di seguito si riportano le raccomandazioni per ceritinib e crizotinib già formulate ed approvate in precedenza:

#### Trattamento: ceritinib

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **ceritinib** in prima linea di terapia **NON** dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

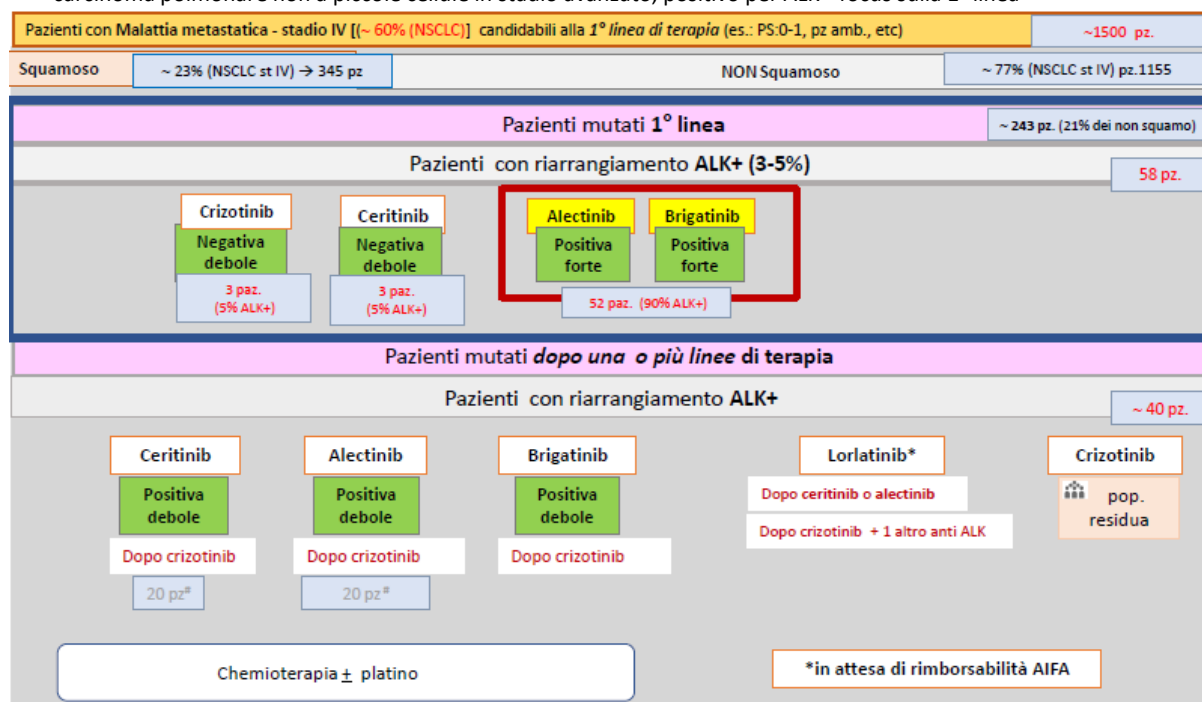
Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi: **INCERTO**

#### Trattamento: crizotinib

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **crizotinib** in prima linea di terapia **NON** dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

**Figura 3.** flow chart per la definizione del posto in terapia degli inibitori ALK per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato, positivo per ALK - focus sulla 1° linea



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

#### Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, in questo setting, agli inibitori della tirosin-chinasi anti-ALK di nuova generazione, alectinib e brigatinib, è stata attribuita una raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

#### **FARMACI PER IL CARCINOMA OVARICO:**

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

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in monoterapia, per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell’ovaio di alto grado avanzato (stadio III e IV secondo FIGO) BRCA1/2-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino”. E’ stata riconosciuta l’INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA

#### DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 308 del 12 dicembre 2020 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di olaparib per l'uso “in monoterapia, per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell’ovaio di alto grado avanzato (stadio III e IV secondo FIGO) BRCA1/2-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino”.

Le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GREFO rispetto all’indicazione di olaparib in monoterapia di mantenimento in pazienti con carcinoma ovarico in risposta (completa o parziale) dopo una prima linea a base di platino (popolazione BRCA mutata) erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 20 febbraio 2020, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all’indirizzo: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_20-febbraio-2020.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_20-febbraio-2020.pdf)

L'indicazione viene, pertanto, inserita in PTR.

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

**Setting: mantenimento con OLAPARIB in pazienti con carcinoma ovarico in risposta (completa o parziale) dopo una prima linea a base di platino (popolazione BRCA mutata)**

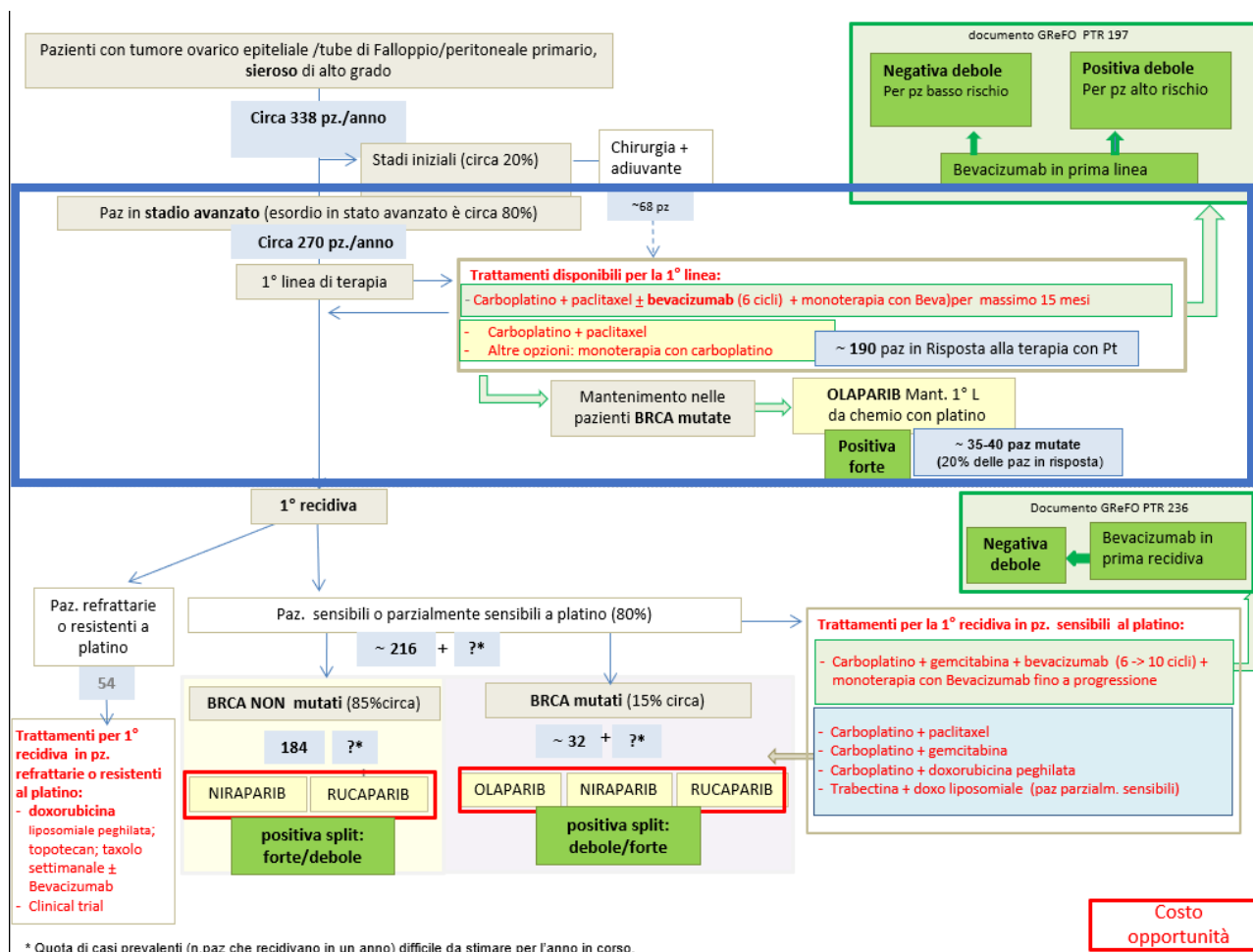
**Trattamento:** olaparib in monoterapia

**Raccomandazione:**

"Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, BRCA1/2-mutato (mutazione germinale e/o somatica) o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, che sono in risposta (risposta completa o risposta parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino, olaparib, come terapia di mantenimento, deve essere utilizzato.

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

**Figura 4.** flow chart per la definizione del posto in terapia di olaparib per il trattamento di mantenimento di pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio, in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino



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

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

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, dovrà essere reso disponibile **Pembrolizumab** per le nuove indicazioni:

1. "in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, pembrolizumab è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico squamoso negli adulti".

Requisito di **innovatività piena** presente (GU n.311 del 16.12.2020)

**Classificazione SSN: H OSP.**

Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Il Panel GREFO prenderà in esame l'indicazione nella prima riunione utile.

2. "in associazione ad axitinib, pembrolizumab è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato negli adulti".

Requisito di **innovatività condizionata** presente (GU n.311 del 16.12.2020)

**Classificazione SSN: H OSP.**

Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Le raccomandazioni formulate dal Panel GREFO su pembrolizumab + axitinib nell'indicazione renale verranno pubblicate dopo l'approvazione formale avvenuta nella seduta della CRF del 17 dicembre 2020.