

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 1334 del 26/01/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/1488 del 26/01/2022

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO DI OTTOBRE E NOVEMBRE 2021 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE, INTEGRATO DALLE DECISIONI DEL 17 GENNAIO
2022

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio

**Responsabile del
procedimento:** Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 20586 del 04/11/2021, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 16 settembre 2021, integrate da decisioni urgenti condivise in data 24 settembre e 26 ottobre 2021;
- il 14 ottobre ed il 18 novembre 2021 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, successivamente integrato con le decisioni del 17 gennaio 2022 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);

Richiamate:

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

- la determinazione del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale n. 20945 del 21 novembre 2020 di "Nomina dei responsabili del procedimento del Servizio Assistenza Territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della L. 241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della L.R.32/1993";

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantatre 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 NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 14 OTTOBRE E 18 NOVEMBRE 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR, INTEGRATE DA DECISIONI URGENTI CONDIVISE IN DATA 17 GENNAIO 2022**

A10BJ06 SEMAGLUTIDE – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, diabetologo, geriatra), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA, PHT.

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

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

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle associazioni, agli effetti sul controllo glicemico, agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della formulazione orale di semaglutide, in attesa della definizione del posto in terapia da parte di un Gruppo di lavoro multidisciplinare sulla terapia del diabete mellito di tipo 2, attualmente in attesa di nomina.

Analogamente agli altri GLP-1 analoghi, la prescrizione di semaglutide orale da parte dei Centri diabetologici deve avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione degli agonisti del recettore del GLP-1 nel diabete di tipo 2.

La Commissione sottolinea l’importanza che all’atto della prescrizione e della dispensazione del farmaco venga data adeguata informazione ai pazienti rispetto alla bassa biodisponibilità del farmaco quando assunto per via orale e alla conseguente necessità che il paziente osservi strettamente le indicazioni della Scheda tecnica rispetto alle modalità di assunzione al fine di garantire il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche adeguate a garantire l’efficacia clinica.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La formulazione orale in compresse di semaglutide è stata progettata per ottenere l’assorbimento del farmaco nel tratto gastroenterico, attraverso l’aggiunta di salcaprozato sodico. Il salcaprozato (SNAC) è un eccipiente in grado di aumentare l’assorbimento per via orale di macromolecole che presentano una scarsa biodisponibilità, modificando transitoriamente il pH in un’area circoscritta della mucosa gastrica, in prossimità della compressa da assorbire ed alterando transitoriamente la permeazione transcellulare, attraverso un meccanismo in parte ancora da chiarire. L’effetto dello SNAC è completamente reversibile.

La biodisponibilità del farmaco è comunque bassa (~1%) e, secondo quanto riportato in RCP, ai fini di raggiungere concentrazioni efficaci è necessario che la compressa di semaglutide venga assunta a stomaco vuoto, con una minima quantità di acqua (max. 120 ml) e che il paziente attenda almeno 30 minuti prima di mangiare, bere o assumere altri medicinali. Un’attesa inferiore riduce ulteriormente l’assorbimento del farmaco.

Secondo quanto riportato in RCP, inoltre, la conversione della dose quando si effettua il passaggio da semaglutide sottocutanea a semaglutide orale non può essere facilmente predetta a causa dell’alta variabilità farmacocinetica di semaglutide orale. “L’esposizione dopo semaglutide orale 14 mg una volta al giorno è confrontabile con semaglutide 0,5 mg sottocutanea una volta a settimana. Una dose orale equivalente a 1,0 mg di semaglutide sottocutanea non è stata stabilita”.

Semaglutide orale è stata negoziata da AIFA (GU n. 179 del 28.07.2021) ed è prescrivibile in classe A RRL con le stesse limitazioni relative alla rimborsabilità degli altri agonisti del recettore GLP1 (GLP1-RA) attraverso il Piano terapeutico AIFA cartaceo “per l’utilizzo appropriato dei GLP1-RA nel diabete tipo 2” da parte strutture diabetologiche individuate dalle regioni per l’uso in terapia di associazione duplice (con metformina, una sulfanilurea, pioglitazone, una gliflozina o insulina basale) o triplice (con metformina + una sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + una gliflozina o metformina + insulina basale). Il Piano ha la durata massima di 12 mesi e nel corso della validità la continuità di prescrizione può essere affidata al MMG.

A16AB18 VESTRONIDASI ALFA – ev, H OSP. E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per la cura di manifestazioni non neurologiche di mucopolisaccaridosi VII (MPS VII; sindrome di Sly)."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di vestronidase alfa, terapia enzimatica sostitutiva per la "cura di manifestazioni non neurologiche di mucopolisaccaridosi VII (MPS VII; sindrome di Sly)". Per tale indicazione terapeutica AIFA ha riconosciuto a vestronidase alfa l'innovatività condizionata.

Sulla base delle certificazioni inserite nel Registro Malattie rare non risultano, al momento attuale, pazienti con tale diagnosi residenti in Regione Emilia-Romagna; tale dato è in linea con quanto atteso in base alla prevalenza della malattia (<1/1.000.000 abitanti a livello mondiale). Nel caso di una eventuale diagnosi, l'eleggibilità al trattamento e la prescrizione dello stesso dovranno essere valutati da parte di un Centro per la diagnosi, trattamento e follow up dei pazienti con mucopolisaccaridosi individuato al momento dalla Regione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La mucopolisaccaridosi (MPS) VII (Sindrome di Sly) è una malattia lisosomiale ultrarara (prevalenza stimata < 1/1.000.000, <100 pazienti in vita nel mondo) causata dal deficit dell'enzima lisosomiale beta-glucuronidase (GUS).

Le MPS sono un gruppo di malattie lisosomiali ereditarie causate dal deficit di uno degli enzimi coinvolti nel processo di degradazione dei glicosaminoglicani (GAGs), che comprendono dermatan solfato (DS), condroitin solfato (CS), eparan solfato (HS) e cheratan solfato (KS).

Nella MPS VII il deficit di GUS comporta l'accumulo di GAGs nei lisosomi con conseguente danno tissutale, insufficienza d'organo e morte.

La malattia si può manifestare alla nascita (con idrope fetale) o più tardi, anche durante l'adolescenza o l'età adulta (manifestazioni ossee, pneumopatia, ridotta statura, deficit cognitivi). La presenza, gravità e progressione dei sintomi/segni sono estremamente variabili.

La maggior parte dei pazienti muore entro la seconda/terza decade di vita.

La diagnosi si basa sulla clinica e su test di laboratorio volti a misurare l'attività della GUS. La conferma si basa sulla rilevazione di mutazioni nel gene GUSB.

Vestronidasi alfa è una forma ricombinante della beta-glucuronidasi umana (rhGUS), ed è prodotta in una coltura cellulare di ovaio di criceto cinese mediante la tecnica del DNA ricombinante.

La terapia enzimatica sostitutiva ne prevede la somministrazione alla dose di 4 mg/kg per infusione ev in 4 h (1° ora: 2,5% del volume totale, il resto nelle successive 3 ore) ogni 4 settimane.

Il trattamento deve essere supervisionato da un operatore sanitario esperto nella gestione di pazienti con MPS VII o altri disturbi metabolici ereditari.

La somministrazione deve essere eseguita da un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire emergenze mediche.

Per minimizzare il rischio di reazioni di ipersensibilità, deve essere somministrato un antistaminico non sedativo con o senza antipiretico 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione.

Vestronidase alfa è classificata in classe H OSP. AIFA le ha riconosciuto l'innovatività condizionata.

G03GA10 FOLLITROPINA DELTA – sc, A/74 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: ginecologo), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO, PHT.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Stimolazione ovarica controllata per lo sviluppo di follicoli multipli nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (assisted reproductive technologies, ART), come la fecondazione in vitro (in vitro fertilisation, IVF) o un ciclo di iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Non c’è esperienza di studi clinici con follitropina delta nel protocollo lungo con agonista del GnRH”.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 242 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI SOGGETTI A NOTA AIFA 74”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha rivalutato follitropina delta ed ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR. Tale decisione è assunta sulla base delle:

- prove di efficacia e sicurezza disponibili. I dati derivano dal programma di studi ESTHER, condotto ai fini registrativi, ed indicano un’efficacia e sicurezza paragonabili a quelle di follitropina alfa, il principio attivo attualmente di riferimento negli schemi di stimolazione ovarica nella PMA;
- modifiche apportate all’RCP del farmaco, rispetto in particolare all’ampliamento delle metodiche autorizzate per la valutazione dei livelli di ormone antimulleriano (AMH), ai fini della definizione della posologia di follitropina delta. In particolare, tale ampliamento ora prevede la possibilità di utilizzare, oltre al test Elecsys AMH Plus di Roche anche il test Access AMH Advanced di Beckman Coulter. Ciò consente alle Aziende sanitarie della Regione l’esecuzione della determinazione dell’AMH senza aggravii organizzativi.

Viene aggiornato di conseguenza il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione dei farmaci soggetti a Nota AIFA 74” (Documento PTR n. 242*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF aveva preso in esame la follitropina delta nella riunione dell’11 aprile 2019, esprimendo parere non favorevole all’inserimento in PTR. Tale decisione era così motivata:

- *“lo studio registrativo ha dimostrato la non inferiorità di follitropina delta rispetto a follitropina alfa in termini di efficacia sugli esiti coprimari (tasso di gravidanza in corso e tasso di impianto in corso). Per quanto riguarda la sicurezza, i casi di OHSS (Ovarian Hyperstimulation Syndrome) sono risultati numericamente inferiori, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica;*
- *nello studio di estensione la follitropina delta, pur essendo prodotta su linee cellulari fetali di retina umana, non ha dimostrato, in un’analisi però di tipo descrittivo, una differente immunogenicità rispetto alla follitropina alfa;*
- *una sola AUSL ad oggi è in grado di utilizzare il farmaco secondo quanto riportato in scheda tecnica, ovvero ha disponibilità dello specifico test diagnostico: ELECSYS AMH Plus immunoassay, per la determinazione della concentrazione sierica dell’ormone anti-Mülleriano (AMH) al fine di stabilire la dose giornaliera individuale da somministrare. Dal momento che le altre realtà aziendali non sono dotate dello strumento diagnostico previsto dalla scheda tecnica del farmaco, una eventuale introduzione di questo specifico test comporterebbe un aggravio organizzativo ed economico rispetto alla situazione esistente;*
- *rispetto alla follitropina alfa, con cui il farmaco si è confrontato nello studio registrativo e ai suoi biosimilari già disponibili presso le Aziende sanitarie della Regione ER, follitropina delta presenta un prezzo di cessione ospedaliera superiore.*

La CRF considerato che il valore terapeutico aggiuntivo del farmaco è di fatto riconducibile essenzialmente alla possibilità di somministrarlo a dosi fisse, ma che tale modalità è vincolata all’uso di un test diverso da quello attualmente in dotazione nella maggior parte delle aziende della RER, e che i test attualmente in uso nelle realtà aziendali per la rilevazione della concentrazione sierica dell’ormone anti-Mülleriano (AMH) non sono raccomandati nella scheda tecnica del farmaco, decide di non inserire la follitropina delta in PTR”.

Ad oggi non sono stati pubblicati ulteriori RCT che abbiano valutato efficacia e sicurezza di follitropina delta rispetto a quelli già considerati; quindi, le conclusioni rispetto all'efficacia e sicurezza del farmaco rimangono invariate.

Al momento della registrazione gli esperti di EMA avevano richiesto al titolare AIC di valutare la possibilità di validare ulteriori test ai fini della determinazione dell'AMH. A seguito di tale richiesta, la Ditta titolare AIC ha condotto studi di validazione e a luglio 2021 l'RCP del farmaco Rekovelle® è stato aggiornato. Pertanto, è attualmente previsto che la concentrazione sierica dell'AMH possa essere effettuata, oltre che con il test Elecsys AMH Plus anche con i seguenti test: Access AMH Advanced (Beckman Coulter) e Lumipulse G AMH (Fujirebio). Ciò consente di superare le precedenti criticità organizzative legate alla diffusione del test diagnostico per la determinazione dell'AMH;

Infine, un confronto dei costi/ciclo di stimolazione effettuato considerando le dosi medie utilizzate per follitropina alfa, desunte dal registro PMA 2020, e per follitropina delta, sulla base degli studi registrativi ESTHER e dei costi attuali dei farmaci in oggetto, colloca il costo di un ciclo terapeutico di follitropina delta a valori di poco superiori rispetto a quelli di un ciclo di trattamento con follitropina alfa biosimilare e inferiori a quelli di un ciclo di trattamento con follitropina alfa originator.

G03XB02 ULIPRISTAL – os, A/51 RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: ginecologo), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO, PHT.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell’utero in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione di fibroma uterino e / o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 331 “NUOVO PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ULIPRISTAL 5 mg (Nota AIFA 51)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha preso atto della determina di AIFA di revoca del divieto di vendita del medicinale a base di ulipristal 5 mg, pubblicata nella G.U. n. 141 del 15.06.2021. Viene pertanto reinserito il farmaco in PTR per le indicazioni attualmente autorizzate da AIFA a seguito della revisione del suo profilo di sicurezza da parte di EMA, ovvero *“trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell’utero in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione di fibroma uterino e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito”.*

Non è più previsto l'impiego nei seguenti setting precedentemente individuati dalla CRF nell'ambito della Nota AIFA 51, ovvero:

- in preparazione all'intervento chirurgico programmato, in donne in età fertile con fibromi uterini sintomatici, quando lo scopo è rendere possibile l'utilizzo di tecniche meno invasive (isteroscopia o laparoscopia);
- trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva:
 - come 1° scelta in donne con uno o più fibromi di cui almeno uno di dimensioni ≥ 3 cm con menometrorragia associata ad almeno una delle seguenti condizioni:
 - livelli di Hb $\leq 10,2$ g/dL
 - distorsione della cavità uterina che impedisce l'inserimento di IUD-Levonorgestrel
 - dolori da compressione che alterano la qualità di vita in donne non candidabili o che rifiutano
 - la terapia chirurgica
 - come 2° scelta in donne con uno o più fibromi di dimensioni < 3 cm con menometrorragia e Hb ≤ 12 g/dl in caso di controindicazione, eventi avversi clinicamente rilevanti o fallimento di altre strategie terapeutiche mediche (LNG-IUD, estroprogestinici/progestinici orali, acido tranexamico, FANS).

In considerazione dei rischi segnalati di grave danno epatico, che sono stati oggetto di valutazione da parte delle Autorità regolatorie, la CRF raccomanda che l'uso del farmaco avvenga comunque considerando attentamente il rapporto rischio/beneficio nella singola paziente e nel rispetto delle controindicazioni ed

avvertenze d'uso riportate in RCP.

Ai fini del monitoraggio delle prescrizioni la CRF ha, inoltre, approvato un Piano terapeutico regionale per la prescrizione di ulipristal 5 mg (Documento PTR n. 331*), in luogo del Piano terapeutico generico previsto dalla Nota AIFA 51. La dispensazione di ulipristal deve avvenire attraverso la esclusiva erogazione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

A partire da dicembre 2017 EMA ha avviato un processo di revisione della sicurezza di ulipristal acetato 5 mg per il trattamento dei fibromi uterini a seguito della segnalazione durante la sorveglianza post-marketing della comparsa di danno epatico in alcune pazienti durante il trattamento.

L'esito di tale revisione ha comportato inizialmente una modifica della scheda tecnica del farmaco al fine di limitarne l'uso nelle pazienti candidate a chirurgia o che non possono essere sottoposte a chirurgia, prevedendo un controllo frequente della funzionalità epatica durante il trattamento e successivamente alla sua interruzione. Poiché nonostante l'implementazione di tali misure in scheda tecnica, è giunta ad EMA la segnalazione di un ulteriore caso di danno epatico grave che ha reso necessario il trapianto di fegato, l'Autorità regolatoria a marzo 2020 ha deciso di sospendere temporaneamente in via cautelativa l'uso di ulipristal 5 mg nella UE fino al completamento della revisione del suo profilo di sicurezza. Aveva, inoltre, disposto l'interruzione del trattamento nelle pazienti che stavano già assumendo il farmaco ed un controllo della funzionalità epatica per queste pazienti a 2-4 settimane dalla sua interruzione.

A gennaio 2021 il Comitato per la sicurezza dei medicinali (PRAC) della stessa Agenzia ha completato il processo di revisione della sicurezza e ne ha proposto il ritiro definitivo dal commercio ritenendo che il suo profilo beneficio rischio fosse non favorevole in alcun setting di trattamento dei fibromi.

Il CHMP di EMA ha, tuttavia, ritenuto che il rapporto beneficio rischio potesse essere considerato ancora favorevole in pazienti selezionate in età fertile con sintomi moderato/gravi associati ai fibromi uterini non candidabili ad embolizzazione o chirurgia o per le quali tali tecniche abbiano fallito ed ha pertanto espresso parere favorevole al mantenimento in commercio del farmaco con tali limitazioni d'uso.

Di conseguenza ulipristal 5 mg è stato riammesso alla commercializzazione nei Paesi UE.

Per quanto riguarda l'Italia, la determina di AIFA di revoca del divieto di vendita del medicinale Esmya® a base di ulipristal 5 mg è stata pubblicata nella G.U. n. 141 del 15.06.2021.

AIFA nel riammettere ulipristal alla commercializzazione ne ha mantenuto la prescrizione nell'ambito della Nota 51, mediante la compilazione di un Piano terapeutico.

Sulla base dei presupposti sopra riportati, a maggio 2020, la CRF aveva deciso di eliminare dal PTR la Scheda di valutazione di ulipristal (Documento PTR n. 247) ed il relativo Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 246) e di riportare nel Prontuario la annotazione che "l'uso del principio attivo è sospeso" facendo riferimento alla relativa Nota con cui AIFA aveva dato attuazione alla decisione assunta da EMA; aveva inoltre rimandato la decisione conclusiva relativa al mantenimento o eliminazione di ulipristal 5 mg compresse dal PTR al momento in cui le Autorità regolatorie si fossero pronunciate in via definitiva.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 245 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LE SPECIALITÀ MEDICINALI A BASE DI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 5 (Classe A/Nota AIFA 75)".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di allineare il "Piano terapeutico regionale per le specialità medicinali a base di inibitori della fosfodiesterasi 5" all'ultimo aggiornato della Nota AIFA 75 per quanto riguarda i criteri di rimborsabilità a carico SSN. Il Documento PTR n. 245* viene di conseguenza aggiornato.

H04AA01 GLUCAGONE – nas A RR.

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

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

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'intera indicazione, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della polvere nasale di glucagone per l'indicazione autorizzata: “trattamento della ipoglicemia severa negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età uguale o superiore a 4 anni con diabete mellito”.

Rispetto all'utilizzo in pazienti pediatriche la CRF si era già espressa in data 26.10.2021 mediante procedura urgente (vedi determina di aggiornamento del PTR n. 20586 del 04.11.2021).

Rispetto ai pazienti adulti, la CRF ritiene che siano candidabili alla prescrizione di glucagone in polvere nasale i pazienti in terapia insulinica intensificata, che hanno manifestato almeno un episodio di ipoglicemia grave¹ nell'ultimo anno, con particolare riferimento ai soggetti che potrebbero trovarsi in contesti in cui non sia possibile una somministrazione parenterale di glucagone.

La CRF stabilisce inoltre che l'uso del “Modulo per la richiesta di glucagone polvere nasale dalla 2° prescrizione (mantenimento della scorta)” (Documento PTR n. 330*) dovrà essere esteso anche agli adulti con le stesse regole già definite per l'ambito pediatrico e cioè:

- erogare il farmaco attraverso l'esclusiva distribuzione diretta;
- fornire alla prima prescrizione (del diabetologo, dell'MMG o del PLS), sia per gli adulti che per i pazienti pediatriche una confezione con la possibilità di una aggiuntiva (massimo 2 confezioni) ove ritenuto necessario, in modo da avere una disponibilità ottimale del farmaco sulla base del contesto di vita del paziente;
- dalla 2° erogazione, fornire il farmaco su presentazione del “Modulo per la richiesta di glucagone polvere nasale (mantenimento della scorta)” (Documento PTR n. 330) in cui il prescrittore dovrà specificare le motivazioni della richiesta (sostituzione per scadenza o per utilizzo), anche al fine di monitorare l'uso appropriato del farmaco.

Il Modulo viene di conseguenza aggiornato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il glucagone rappresenta il farmaco di riferimento per il trattamento immediato degli episodi di ipoglicemia gravi.

La formulazione in polvere nasale è da poco rimborsata dal-SSN (G.U. n. 252 del 21.10.2021) e si affianca alla formulazione iniettabile (im o sc) disponibile da tempo. E' classificata in classe A RR.

La polvere è contenuta in un erogatore monodose; la posologia è di 3 mg di glucagone da somministrare in una narice e corrisponde all'intero contenuto dell'erogatore.

Secondo quanto riportato in RCP, la presenza di congestione della mucosa nasale da raffreddore o l'uso di spray nasali vasocostrittori non influenzano l'assorbimento del glucagone.

¹ per ipoglicemia grave si intende una ipoglicemia che per il trattamento richiede l'assistenza di terzi.

J04AK05 BEDAQUILINA – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo, pneumologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per l’uso nei pazienti adulti come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multiresistente (MDR-TB) quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.”.

DECISIONE DELLA CRF

Facendo seguito alla chiusura del registro web based AIFA per la prescrizione di bedaquilina per l’uso negli adulti “come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multiresistente (MDR-TB) quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità”, la CRF ha ritenuto di confermare i criteri definiti nella riunione di febbraio 2015 per l’individuazione dei centri per il trattamento con il farmaco dei pazienti con MDR-TB, ovvero: la presenza di un percorso per la gestione dei pazienti con tubercolosi multiresistente e condizioni organizzative che consentano di garantire l’isolamento dei pazienti per i tempi necessari. Infatti, i pazienti affetti da tubercolosi polmonare multiresistente o estensivamente resistente, rimanendo in comunità, rischiano di diffondere tali forme di resistenza con conseguenze gravi per l’intera collettività.

La CRF ritiene, inoltre, che possa essere superata la precedente proposta di individuare un unico Centro di riferimento regionale, in modo da consentire a tutte le realtà che presentano i requisiti sopra indicati di trattare i pazienti, senza la necessità di doverli spostare.

In base ad un esame dell’impiego del farmaco in Regione Emilia Romagna, dal 2015 ad oggi sono stati trattati due pazienti e ciò risulta essere in linea con l’epidemiologia della MDR-TB e con i criteri di eleggibilità al trattamento con bedaquilina.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 332 “DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE. ANTIVIRALI E ANTICORPI MONOCLONALI”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato in data 17.01.2022 il “Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi” (Documento PTR N. 332*). Il Documento viene reso immediatamente disponibile sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, stante la fase attuale della pandemia da SARSCoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell’ambito del Gruppo di Lavoro regionale rispetto al trattamento delle forme lievi/moderate a rischio di progressione, anche alla luce delle opzioni terapeutiche rese disponibili dalla Struttura commissariale nelle ultime settimane.

FARMACI PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA HER2 NEGATIVO LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO DOPO PRECEDENTE LINEA DI TERAPIA SISTEMICA CON ANTRACICLINA E/O TAXANO

L01XK04 TALAZOPARIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per talazoparib in monoterapia per “il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING 1: TUMORE DELLA MAMMELLA LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO- HER2 NEGATIVO RECETTORI ORMONALI POSITIVI

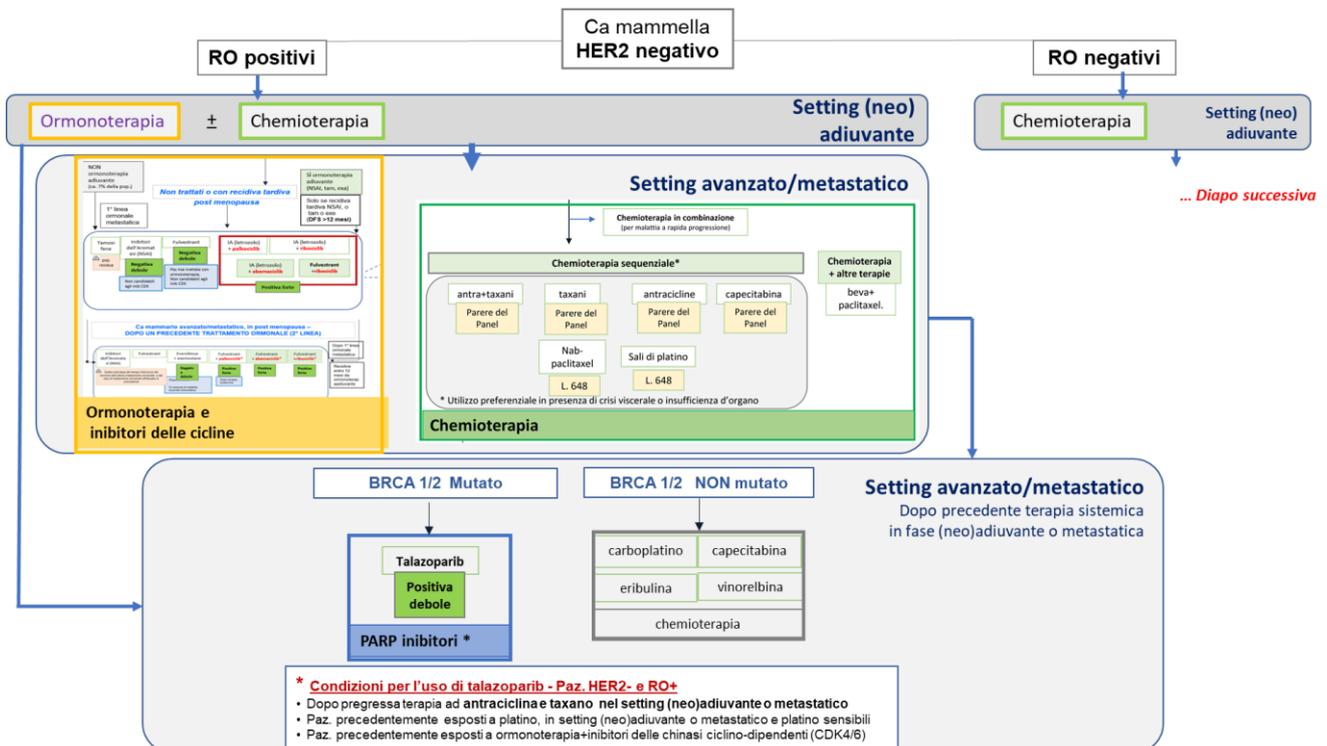
Trattamento: talazoparib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, recettori ormonali positivi*, con mutazioni della linea germinale BRCA1/2, **talazoparib in monoterapia**, dopo precedente trattamento con un'antraciclina e un taxano (se eleggibili a questi farmaci) e dopo precedente esposizione a terapia con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, 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**

* devono essere stati trattati precedentemente con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della mammella HER2 negativo localmente avanzato o metastatico dopo precedente linea di terapia sistemica con antraciclina e/o taxano. Focus **sul setting di pazienti HER2- e recettori ormonali positivi.**



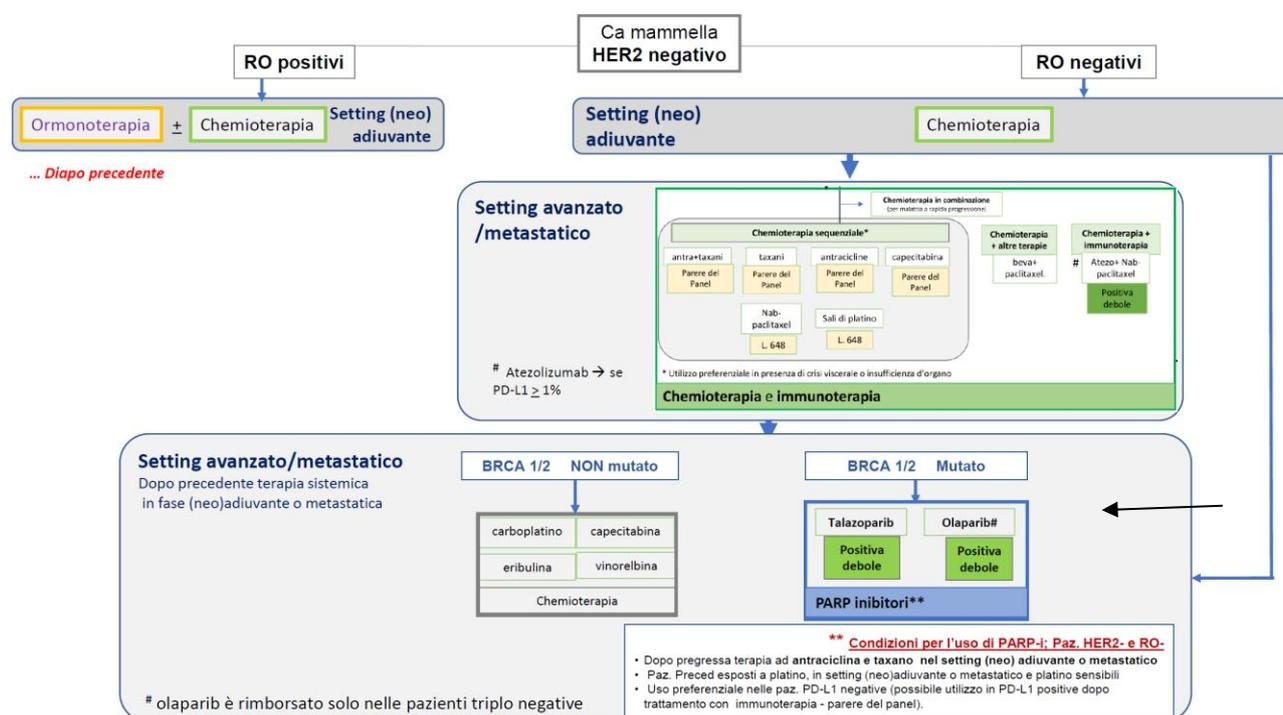
Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.

SETTING 2: TUMORE DELLA MAMMELLA LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO- PAZIENTI TRIPLO NEGATIVI
Trattamento: talazoparib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, recettori ormonali negativi, con mutazioni della linea germinale BRCA1/2, **talazoparib** in monoterapia, dopo precedente trattamento con un'antraciclina e un taxano (se eleggibili a questi farmaci) e dopo precedente esposizione a terapia con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, 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**
Trattamento: olaparib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, recettori ormonali negativi, con mutazioni della linea germinale BRCA1/2, **olaparib** in monoterapia, dopo precedente trattamento con un'antraciclina e un taxano (se eleggibili a questi farmaci) e dopo precedente esposizione a terapia con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, 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 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della mammella HER2 negativo localmente avanzato o metastatico dopo precedente linea di terapia sistemica con antraciclina e/o taxano. Focus sul **setting di pazienti triplo negativi**.


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

L04AA33 VEDOLIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Colite ulcerosa: vedolizumab è indicato per il 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 α).

Malattia di Crohn: vedolizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn 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 α)”.

DECISIONE DELLA CRF

A completamento della valutazione effettuata nella riunione di settembre, la CRF approva le Raccomandazioni del Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici che definiscono il posto in terapia di Vedolizumab in penne preriempite per somministrazione sottocutanea, per il trattamento della Colite Ulcerosa e M. di Crohn.

I documenti PTR n 306 “Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa nell’adulto” e PTR 324 “Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell’adulto” sono in corso di aggiornamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF**Quesito 4 del Doc PTR n 306 “Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa nell’adulto”.****Quesito 4****Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?****Quali i criteri di scelta fra i biologici disponibili?****Quali i dati di sicurezza per i farmaci biologici?**

Il Gruppo di Lavoro concorda che **nei pazienti con CU di grado moderato-grave il ricorso a un biologico deve essere considerato**, in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:**

- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale/endovenosa.
- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;

Dopo un’analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro ritiene che **adalimumab, infliximab e vedolizumab siano efficaci e sicuri, nell’induzione e nel mantenimento della remissione della CU di grado moderato-grave.**

Rispetto alla definizione del loro posto in terapia, **esprime le seguenti considerazioni:**

- la maggior parte degli studi sono verso placebo;
- è presente un unico studio di confronto “testa a testa” fra vedolizumab EV e adalimumab SC;
- non sono presenti studi di confronto diretto fra VDZ e INF per entrambe le vie di somministrazione;
- solo infliximab EV ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella CU grave
- 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;

e formula le seguenti raccomandazioni:

- ♦ **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri *Truelove-Witts*) **dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa** l’uso di infliximab EV (originatore o biosimilare) deve sempre essere considerato;
- ♦ **nei pazienti con CU moderata** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), poiché le evidenze disponibili non consentono di definire il posto in terapia di **ADA, GOL, INF e VDZ**, la scelta del primo trattamento con biologico dovrebbe avvenire **caso per caso** sulla base dei seguenti elementi clinici:
 - valutazione attenta del grado di attività della malattia;
 - disponibilità di dati solidi di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo;
 - presenza di controindicazioni/intolleranza ai diversi farmaci;
 - presenza di patologie associate (vedi descrizione nel testo);
 - tubercolosi latente in profilassi antitubercolare.
 - le formulazioni di infliximab o vedolizumab per somministrazione sottocutanea possono essere considerate nei pazienti con risposta clinica stabile dopo l’infusione di almeno due dosi per via endovenosa.

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

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

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 autorizzate (*vedi Tabella 13*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

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

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

- che presentano **maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo** (studi registrativi 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.

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.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 94 “LINEE GUIDA TERAPEUTICHE 1. TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA PSORIASI CRONICA A PLACCHE MODERATA-GRAVE CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOTECNOLOGICI”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato l’aggiornamento del Documento PTR n. 94* “Linee guida terapeutiche 1. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici”. L’aggiornamento del Documento comprende il Quesito n. 5 rivisto da parte del Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento della Psoriasi a placche a seguito della valutazione del posto in terapia di infliximab sottocute, approvato dalla CRF nella riunione del 24 settembre 2021 (Determina n. 20586 del 04.11.2021).

L04AA38 OZANIMOD – os, A RRL (prescrizione dei Centri Sclerosi Multipla individuati dalle Regioni), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA (scheda per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging”.

I criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN sono definiti dalla “Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento di ozanimod in PTR per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging, nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte del Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale farmaci neurologici – farmaci per la sclerosi multipla. La prescrizione del farmaco da parte dei Centri sclerosi multipla deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia Italiana del Farmaco in fase di negoziazione e riportati nella “Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima” prodotta da AIFA (https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=21A0522300100010110001&dgu=2021-09-06&art.dataPubblicazioneGazzetta=2021-09-06&art.codiceRedazionale=21A05223&art.num=1&art.tiposerie=SG).

Il farmaco è classificato in classe A RRL, PHT.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ozanimod è un modulatore del recettore S1P, di cui lega selettivamente i sottotipi 1 e 5. L’effetto immunomodulatore deriva dall’azione di sequestro dei linfociti T e B nei tessuti linfoidei, a cui consegue la riduzione dei linfociti periferici circolanti. La maggior selettività recettoriale rispetto a fingolimod, con cui condivide il meccanismo d’azione, sembra essere responsabile del profilo di sicurezza più favorevole, in particolare per quanto riguarda gli effetti sulla conduzione cardiaca.

Analogamente a fingolimod, è somministrabile per via orale.

AIFA in fase di negoziazione ha definito criteri di eleggibilità al trattamento sovrapponibili a quelli degli altri farmaci per il trattamento della SM RR ad elevata attività di malattia (fingolimod, alemtuzumab, natalizumab e cladribina). Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea “per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima”, a cui il farmaco è stato aggiunto.

N07XX08 TAFAMIDIS (capsule da 61 mg) – os, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: cardiologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)".

DECISIONE DELLA CRF

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

- ha inserito in PTR la formulazione di tafamidis 61 mg in capsule per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina *wild type* o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM). La prescrizione del farmaco da parte dei Centri individuati dalle regioni e deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia Italiana del Farmaco in fase di negoziazione e riportati nel registro web-based. Tafamidis 61 mg è classificato in classe H RRL ed AIFA gli ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica (G.U. 250 del 19.10.2021);
- nelle more della revisione da parte del Servizio Assistenza Ospedaliera della rete dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up delle amiloidosi sistemiche, in corso di completamento, al fine di assicurare l'accesso al trattamento ai pazienti che rispondono ai criteri di eleggibilità definiti da AIFA, la CRF ha stabilito i requisiti necessari per l'individuazione dei Centri da abilitare alla sua prescrizione:
 - presenza di un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento dell'amiloidosi cardiaca;
 - possibilità di eseguire presso l'ospedale a cui appartiene il centro:
 - esame di imaging cardiaco: ecocardiografia di qualità adeguata, risonanza magnetica cardiaca;
 - scintigrafia miocardica (captazione miocardica del tracciante 99mTc-PYP /DPD/HMDP con score elevato);
 - presenza o collegamento con un laboratorio di riferimento accreditato per la conferma della diagnosi attraverso l'indagine genetica;
 - presenza di un percorso aziendale formalizzato che coinvolga un gruppo multidisciplinare che comprenda le competenze diagnostiche (ad esempio: Medico nucleare e Radiologo) e terapeutiche (Cardiologo e Neurologo), ai fini di assicurare la diagnosi, la certificazione di malattia rara, la presa in carico complessiva dei pazienti ed il loro follow up.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR) è una malattia genetica rara, progressiva, multi sistemica, 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 d'esordio e velocità di progressione della malattia.

Due sono le forme principali della forma ereditaria: l'amiloidosi con prevalenti manifestazioni di polineuropatia e l'amiloidosi con prevalente cardiomiopatia (*Familial Amyloidotic Cardiomyopathy* -FAC ovvero ATTR-CMm con prevalenti mutazioni T60A, L111M, I68L e V122I). Nello specifico la forma cardiaca ha un esordio in età precoce, un decorso clinico rapido e una peggiore prognosi a breve termine. La prevalenza stimata in Europa è di 0,1: 10.000 abitanti; la mutazione Ile68Leu è probabilmente endemica nelle regioni di Emilia-Romagna e Toscana e rappresenta la causa del 74% dei casi di amiloidosi con fenotipo esclusivamente cardiaco registrati nel nostro paese (Rapezzi 2013).

Esiste poi una seconda forma di amiloidosi cardiaca definita come acquisita o senile (ATTR-CMwt) e legata alla deposizione della proteina TTR non mutata (wild-type) che con l'avanzare dell'età diventa strutturalmente instabile e tende ad aggregarsi formando depositi tissutali di fibrille di amiloide. In questo caso l'età d'esordio della malattia è più avanzata negli anni ed il decorso clinico è molto variabile, con manifestazioni neurologiche che possono anticipare anche di molti anni le manifestazioni cardiologiche,

ritardandone la diagnosi. La prevalenza stimata in Europa è di 3:10.000 abitanti. La forma acquisita è trattata con la sola terapia sintomatica che non ha impatto sulla progressione della malattia.

In entrambe le forme cardiache le fibrille di amiloide si depositano nel miocardio e portano ad una cardiomiopatia ipertrofica restrittiva (inizialmente con frazione di eiezione conservata), insufficienza cardiaca e morte entro 2-3 anni (mediana 25,6 mesi) per la forma ereditata ed entro 5 anni (mediana 43 mesi) per la forma non mutata (Ruberg et al. 2012 and Grogan et al. 2016).

Tafamidis è uno stabilizzatore del tetramero della transtiretina e alla dose di 20 mg in capsule come sale di meglumina è già disponibile in commercio per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1. Nella formulazione in capsule da 61 mg di tafamidis micronizzato (pari a 80 mg di tafamidis meglumine) è il primo farmaco autorizzato per il trattamento dell'amiloidosi cardiaca (forma ereditaria mutata e forma acquisita, senile non mutata).

R03DX05 OMALIZUMAB – sc, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: allergologo, pediatra, dermatologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell’orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito le modifiche delle condizioni prescrittive di omalizumab per l'uso come *“terapia aggiuntiva, per il trattamento dell’orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1”*, definite da AIFA nell’ambito della rinegoziazione globale della rimborsabilità del farmaco e riportate nella determina pubblicata nella G.U. n. 234 del 30.09.2021.

In particolare, le nuove condizioni negoziali prevedono per l'uso nel trattamento dell’orticaria cronica spontanea:

- la rimozione del blocco della rimborsabilità per gli ulteriori cicli successivi al 4°;
- l'introduzione del registro web based AIFA a partire dal primo ciclo, con la contestuale abolizione del Piano terapeutico cartaceo precedentemente in vigore per i primi 2 cicli di trattamento.

V03AE09 PATIROMER – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: medicina interna, nefrologia, cardiologia), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA “Piano terapeutico per la prescrizione delle specialità medicinali VELTASSA® (patiromer) e LOKELMA® (sodio zirconio ciclosilicato)”, PHT.

V03AE10 SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: medicina interna, nefrologia, cardiologia), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA “Piano terapeutico per la prescrizione delle specialità medicinali VELTASSA® (patiromer) e LOKELMA® (sodio zirconio ciclosilicato)”, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’iperkaliemia negli adulti”.

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “trattamento dei pazienti adulti con iperkaliemia persistente (livello di potassiemia >5,5mmol/L) in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine (calcio polistirene sulfonato/sodio polistirene sulfonato)”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 333 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI PATIROMER E SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di:

- patiromer calcio sorbitolo polvere per sospensione orale in buste da 8 g - 16,8 g
- ciclosilicato di sodio e zirconio polvere per sospensione orale in buste da 5 g - 10 g

per l'indicazione autorizzata nel *“trattamento dell'iperkaliemia nei pazienti adulti.”*

Entrambi i farmaci sono rimborsabili in classe A-PHT con regime di fornitura RRL e prescrivibili da centri ospedalieri o da specialisti (medicina interna, nefrologia e cardiologia) con compilazione del Piano Terapeutico AIFA che ne limita la rimborsabilità al *“trattamento dei pazienti adulti con iperkaliemia persistente (livello di potassiemia >5,5 mmoli/L) in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine (calcio polistirene sulfonato/sodio polistirene sulfonato)”* e definisce i criteri di eleggibilità dei pazienti al trattamento.

La CRF ritiene che l'uso di questi farmaci non possa prescindere da una ottimizzazione/revisione del regime dietetico in corso e ha deciso di inserire tale raccomandazione sul Piano Terapeutico come nota di attenzione per i prescrittori. E' stato pertanto prodotto a partire dal template AIFA il Piano terapeutico regionale per la prescrizione di patiomer e sodio zirconio ciclosilicato”. (Documento PTR n. 333*)

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si tratta di due nuovi chelanti del potassio, scambiatori di ioni, che catturano K⁺ nel tratto gastrointestinale riducendone la concentrazione nel lume e aumentando la sua escrezione con le feci.

Patiomer è un polimero che contiene un complesso calcio-sorbitolo come ione di scambio. La dose iniziale raccomandata è di 8,4 g una volta al giorno. La dose in corso può essere aggiustata (aumentata o ridotta di 8,4 g fino ad una dose max di 25,2 g/die) ad intervalli di almeno 1 sett. in base ai valori ematici di K⁺ e al range desiderato. L'assunzione deve essere lontana di almeno 3 ore rispetto alla somministrazione per via orale di altri farmaci.

Ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC) è una polvere inorganica non polimerica dotata di una struttura microporosa uniforme che cattura preferenzialmente ioni K⁺ in cambio di ioni H⁺ e Na⁺. E' altamente selettivo in vitro per ioni potassio, anche in presenza di altri cationi come calcio e magnesio. La dose iniziale raccomandata è di 10 g 3 volte al giorno fino ad ottenere una normokaliemia (generalmente entro 24-48 ore). Se iperK persiste dopo 48 ore è possibile protrarre, lo stesso regime per ulteriori 24 ore. Nella Fase di mantenimento la dose raccomandata è di 5 g una volta al giorno, con la possibilità di aumentare fino a 10 g/die o di ridurre a 5 g/die a giorni alterni, in base ai valori di potassiemia. SZC può aumentare transitoriamente il pH gastrico e deve essere assunto 2 ore prima o dopo la somministrazione di farmaci la cui solubilità è pH dipendente (es: antimicotici azolici, farmaci per l'HIV e inibitori della tirosin-chinasi).

Entrambi i farmaci (patiomer e SZC) hanno dimostrato efficacia nella riduzione dei livelli sierici di K⁺, sicurezza e buona tollerabilità e rappresentano una ulteriore opzione terapeutica rispetto alle resine di polistirensolfonato di sodio o di calcio, già presenti in PTR, nel trattamento a lungo termine di pazienti con iperpotassiemia lieve-moderata, non controllata (range di kaliemia valutata negli RCT registrati da 5,1 ad un valore <6,5 mEq/L) oppure nei pazienti che presentano controindicazioni all'utilizzo delle resine.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELL'ESITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI O INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
FARMACI PER IL TUMORE A CELLULE RENALI (RCC) AVANZATO IN PRIMA LINEA DI TERAPIA
L01FF01 NIVOLUMAB– ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.
L01FX04 IPILIMUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.
NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “ipilimumab in associazione con nivolumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole”.
DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 13 del 18 Gennaio 2022 sono state pubblicate le determinate di rimborsabilità di ipilimumab e nivolumab per l'uso in associazione “per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole”. Il Parere del Gruppo di lavoro GReFO relativo all'uso dell'associazione in tale setting era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 17 dicembre 2020.

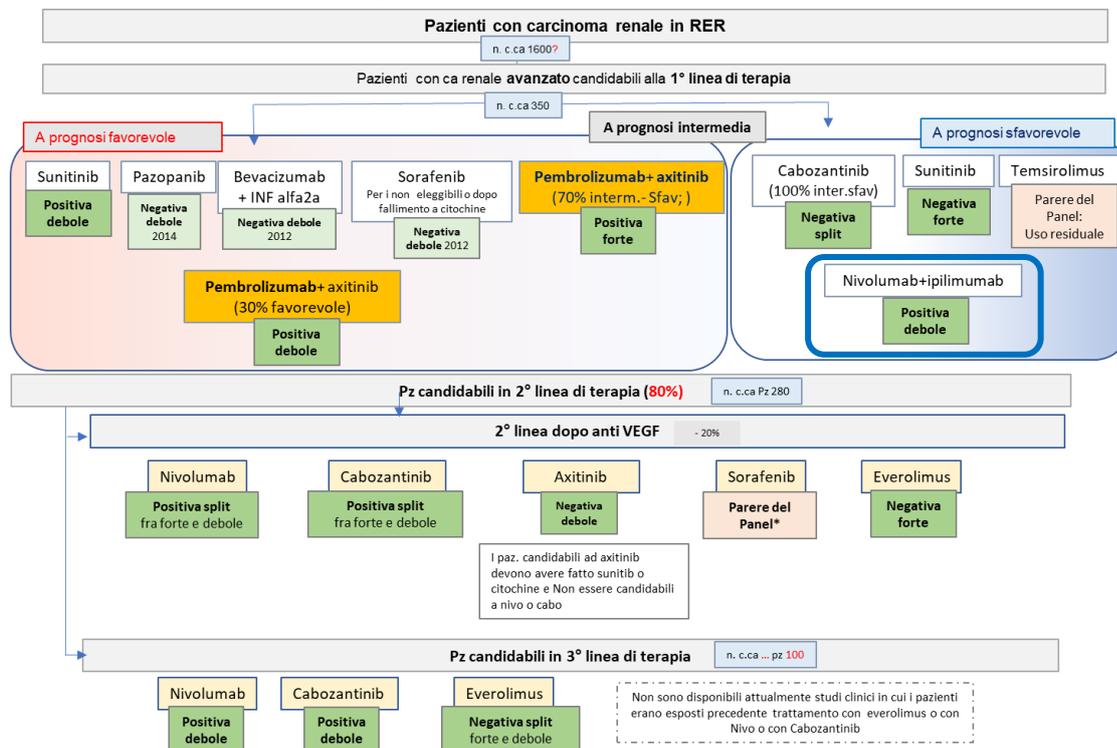
L'uso di ipilimumab + nivolumab dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA e le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

Trattamento: ipilimumab + nivolumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida, non precedentemente sottoposti a terapia, l'associazione di Nivolumab più Ipilimumab può essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la 1° linea di terapia del tumore a cellule renali. Focus sui trattamenti per la categoria di **rischio intermedio-sfavorevole**.


Innovatività condizionata

Numeri di uso atteso in via di definizione * Riferimento all'indicazione (dopo citochine)

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

INIBITORI PARP PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO DEL TUMORE OVARICO IN 1° LINEA DI TERAPIA

L01XK02 NIRAPARIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA (limitatamente alle pazienti BRCA mutate).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 290 del 06 Dicembre 2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di niraparib per l'uso “come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino”. Il Parere del Gruppo di lavoro GREFO sull'uso di niraparib in tale setting era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 22 luglio 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_22-luglio-2021-pubblicato.pdf.

L'uso di niraparib dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA e le raccomandazioni formulate dal Panel GREFO.

Si riportano di seguito le raccomandazioni globalmente formulate per l'uso dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento del tumore ovarico in 1° linea di terapia.

Setting 1: Terapia di mantenimento in 1° linea - Popolazione BRCA- mutata**Trattamento: olaparib in monoterapia**

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con variante patogenetica di BRCA (BRCA mutato)** che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea a base di platino**, il mantenimento con **olaparib** in monoterapia **deve essere utilizzato**”.

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

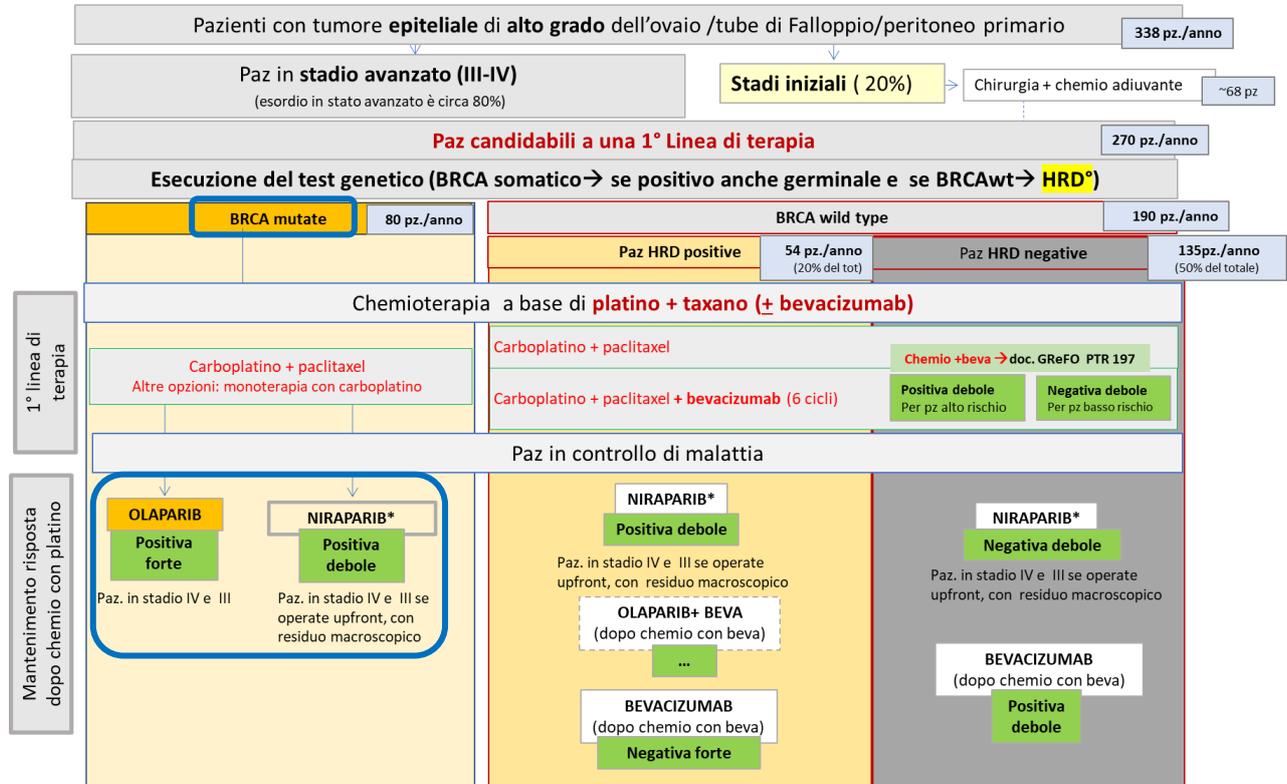
Trattamento: Niraparib in monoterapia

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **con variante patogenetica di BRCA (BRCA mutato)** che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea a base di platino**, il mantenimento con **niraparib** in monoterapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)” * *escluse pazienti operate upfront in stadio III senza residuo macroscopico (CCO) in accordo con i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA*

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

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell'ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo.

Focus nel setting: 1. Popolazione **BRCA mutata** (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Il bordo tratteggiato indica che il farmaco è in corso di negoziazione AIFA/Cnn

Setting 2: Terapia di mantenimento in 1° linea Popolazione BRCA wild type/ HRD positive (con deficit della ricombinazione omologa)

Trattamento: niraparib in monoterapia

Raccomandazione: "Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, con **BRCA wild type** con **deficit di ricombinazione omologa** (homologous recombination deficiency (HRD), che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea** a base di **platino**, il mantenimento con **Niraparib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)*".

*escluse pazienti operate upfront in stadio III senza residuo macroscopico (CC0) in accordo con i criteri di rimborsabilità previsti da AIFA

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

Trattamento: bevacizumab in monoterapia [dopo chemio a base di platino con bevacizumab]

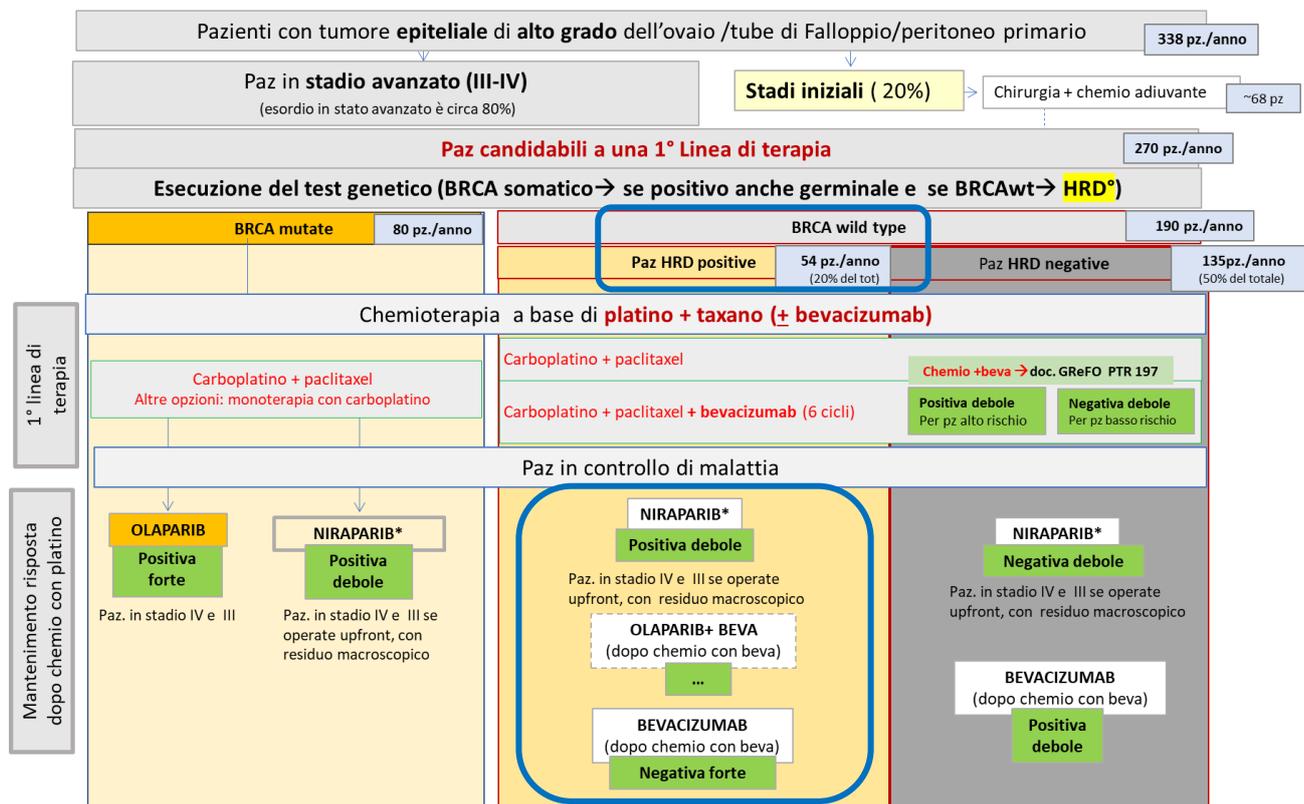
Raccomandazione: "Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, con **BRCA wild type** con **deficit di ricombinazione omologa** (homologous recombination deficiency (HRD), che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea** a base di **platino**, il mantenimento con **bevacizumab NON deve essere utilizzato**".

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

Le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO relativamente all'uso in associazione di olaparib+ bevacizumab [dopo chemio a base di platino con bevacizumab] verranno inserite in PTR in seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell'esito della negoziazione da parte di AIFA.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell'ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo.

Focus nel setting: 2. Popolazione BRCA wild type e HRD positiva (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Il bordo tratteggiato indica che il farmaco è in corso di negoziazione AIFA/Cnn

Setting 3: Terapia di mantenimento in 1° linea Popolazione BRCA wild type/ HRD negativa (senza deficit della ricombinazione omologa)

Trattamento: niraparib in monoterapia

Raccomandazione: "Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA wild type** in assenza di deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency (HRD), che sono in risposta dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino, Niraparib NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informate e motivate)*.

*escluse pazienti operate upfront in stadio III senza residuo macroscopico (CCO) in accordo ai criteri di rimborsabilità previsti da AIFA

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

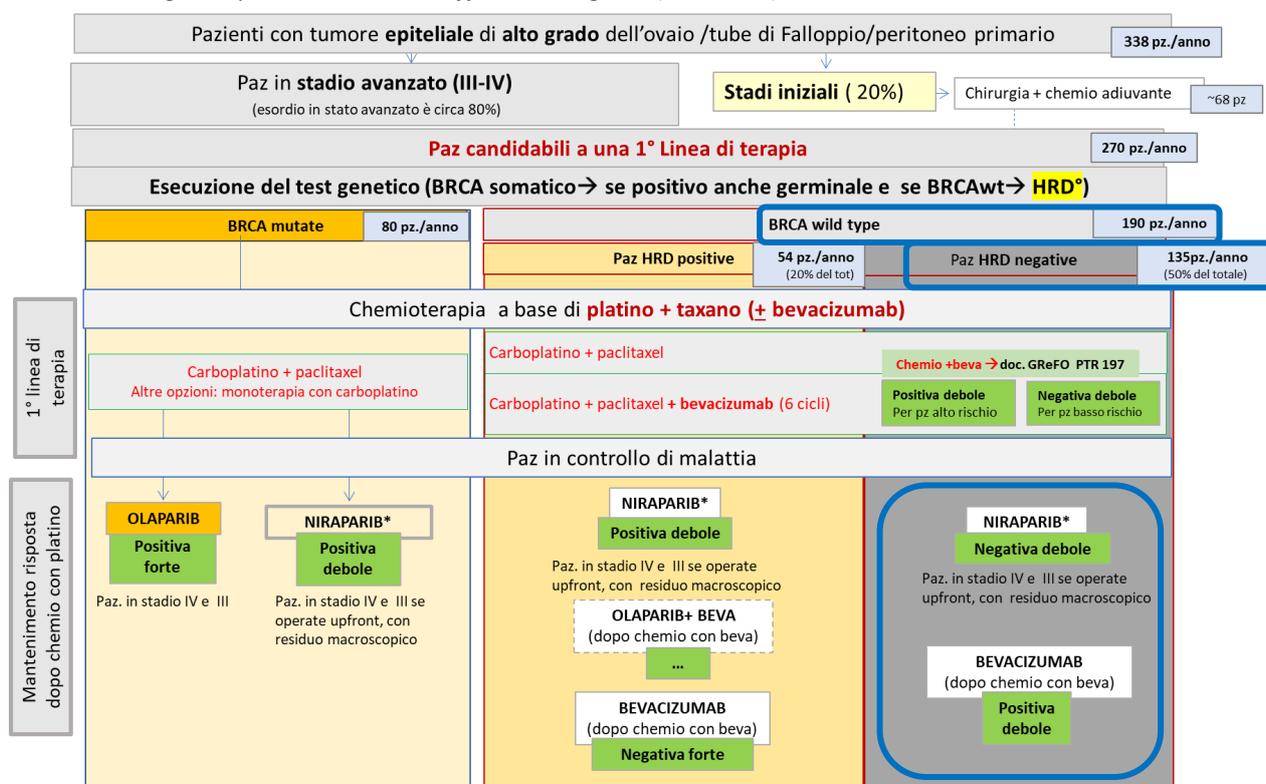
Trattamento: bevacizumab in monoterapia [dopo chemio a base di platino con bevacizumab]

Raccomandazione: “Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA wild type** in **assenza di deficit di ricombinazione omologa** (homologous recombination deficiency (HRD)), che sono **in risposta** dopo il completamento della **chemioterapia di prima linea** a base di **platino**, **Niraparib potrebbe essere utilizzato** [dopo chemio a base di platino con bevacizumab] (in pazienti selezionate, ben informate e motivate).

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

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell’ ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo.

Focus nel setting: 3. Popolazione **BRCA wild type e HRD negativa** (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento. Il bordo tratteggiato indica che il farmaco è in corso di negoziazione AIFA/Cnn

Infine, si riporta il parere degli oncologi del Panel rispetto all’**esecuzione del test HRD:**

Parere del Panel:

Nelle pazienti senza variante patogenetica per BRCA1/2 (BRCA wild tipe), il Panel esprime la forte necessità di eseguire il test per la valutazione dell’instabilità genomica HRD (Homologous Recombination Deficiency), non ritenendo di definire un gruppo con status HRD non determinato e di produrre raccomandazioni in tale setting e sottolineando l’importanza della definizione dello status HRD in **tutte** le pazienti BRCA wild type ai fini della scelta terapeutica.

Una corretta definizione del deficit di ricombinazione omologa consentirebbe, infatti, una terapia più appropriata ed una migliore allocazione delle risorse, in quanto il costo dei trattamenti non appropriati con niraparib supera di gran lunga il costo della determinazione di HRD in tutte le pazienti.

DATI DI EFFICACIA NEI DIVERSI SCENARI

NIRAPARIB → Nei pazienti BRCA wild tipe nei DIVERSI SETTING (HRD+ e HRD-)

L’analisi dello studio registrativo di **niraparib**, di confronto verso placebo, per il mantenimento della risposta di pazienti con ca. ovarico epiteliale di alto grado, dopo chemioterapia di prima linea a base di

platino con o senza bevacizumab (studio PRIMA) mostra, relativamente ai sottogruppi sullo stato di HRD, i seguenti risultati:

Sull'intera popolazione studiata (ITT), niraparib ha mostrato un beneficio di PFS con un incremento mediano di +5,6 m rispetto al placebo; (13,8 m nel braccio niraparib vs 8,2 m nel braccio placebo); HR: 0,62 (IC 95%; 0,50 – 0,76); i dati sono immaturi per la Overall Survival.

Nella popolazione HRD+, è stato dimostrato il vantaggio in termini di Progression Free Survival (PFS) a favore del mantenimento con **niraparib** rispetto a placebo, con un incremento di PFS mediana pari a **11,4 mesi** (PFSm: 19,6 m vs 8,2 m rispettivamente nei bracci niraparib vs placebo, HR: 0,50; IC 95%; 0,31 – 0,83).

Nella popolazione HRD- il vantaggio a favore di niraparib, in termini di PFS è stato di **2,7 mesi** (PFSm: 8,1 m vs 5,4 m HR: 0,68 (95%CI: 0,49-0,94).

Ciò ha portato il panel a formulare per niraparib una raccomandazione «positiva debole» nelle pazienti HRD positive (delta PFS: +11,4 m) e una «negativa debole» nelle pazienti HRD negative (delta PFS: + 2,7 mesi).

BEVACIZUMAB

Il beneficio del mantenimento della risposta con bevacizumab rispetto a placebo, in pazienti sensibili al platino dopo chemioterapia con platino e bevacizumab è stato di 3,7 mesi di PFSm (studio GOG218, con 14,1 mesi vs 10,4 m rispettivamente nei due bracci; HR: 0,72; 95% CI, 0.625 to 0.824). Tale risultato era indipendente dallo status di BRCA e HRD in quanto questo studio non prevedeva valutazioni per sottogruppi coerentemente al periodo in cui è stato disegnato.

Il Panel ha formulato per bevacizumab una raccomandazione «positiva debole» nella popolazione HRD negativa e una «negativa forte», nella popolazione HRD positiva, ciò in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili per ogni setting.

I documenti PTR n. 94, 242*, 245*, 330*, 331*, 332* e 333* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

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, sono resi disponibili, nelle more della valutazione da parte del Panel GREFO:

- **larotrectinib** "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirocin-Chinasico Neurotrofico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidità e che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti".
- **entrectinib** per l'indicazione "in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con tumori solidi che esprimono una fusione dei geni del recettore tirosin-chinasico neurotrofico (NTRK), che sono affetti da malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica potrebbe comportare una severa morbidità e che non sono stati trattati in precedenza con un inibitore di NTRK, che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti".

Ad entrambi i farmaci è stato assegnato il requisito di innovatività piena (GU n.214 del 07.09.2021) Classificazione SSN: H RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo). Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

In merito alla prescrizione di larotrectinib ed entrectinib - i due primi farmaci agnostici approvati in Italia - la determina di rimborsabilità AIFA (pubblicata in GU n.214 del 07.09.2021), prevede che la prescrizione avvenga dopo una valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare regionale rispetto alle alternative terapeutiche disponibili e l'interpretazione dei test diagnostici, così come indicato anche dal registro web. La CRF precisa che, in attesa di una prossima definizione di gruppi multidisciplinari regionali competenti per le terapie agnostiche e a bersaglio molecolare (target), per la prescrizione si potrà fare riferimento alla valutazione da parte dei gruppi di patologia, inerenti alla specifica area clinica, esistenti nelle singole realtà aziendali.