

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 13687 del 14/07/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/14237 del 14/07/2022

Struttura proponente: SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO DI MARZO E APRILE 2022 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE.

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA

Firmatario: MAURIZIA ROLLI in qualità di Responsabile di settore

**Responsabile del
procedimento:** Maurizia Rolli

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. 8533 del 05/05/2022, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 17 febbraio 2022;
- il 17 marzo ed il 14 aprile 2022 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

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

Richiamati:

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

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

- la determinazione del RPCT della Giunta regionale n. 2335/2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal d.lgs. n. 33/2013-Anno 2022";

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 111 del 31 gennaio 2022 recante "Approvazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione e della trasparenza 2022-2024, di transizione al Piano integrato di attività e organizzazione di cui all'art. 6 del D.L.N.80/2021";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- 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. 771 del 24/05/2021 che conferisce fino al 31/05/2024 l'incarico di Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT) per le strutture della Giunta della Regione Emilia-Romagna e degli Istituti e Agenzie regionali, di cui all'art. 1 comma 3 bis, lett. b) della L.R. n. 43 del 2001;

- n. 324 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'Ente e gestione del personale";

- n. 325 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale" delibere riorganizzazione;

- n. 426/2022 "Riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia";

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 6229 del 31/03/2022 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Settore Assistenza Ospedaliera della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

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 duecentocinquantuno 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 dell'art. 7 bis comma 3 del D. Lgs. 33/2013, così come previsto dalla Determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Maurizia Rolli

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 17 MARZO E 14 APRILE 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

A16AX18 LUMASIRAN – sc, H RRL (prescrizione di Centri esperti nel trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITÀ.

INDICAZIONE TERAPEUTICA APPROVATA E RIMBORSATA SSN: "trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di lumasiran in PTR per l'indicazione "*Trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età*". Per questa indicazione il farmaco è classificato in classe H RRL ed AIFA gli ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica piena; la prescrizione da parte dei Centri esperti per il trattamento di questa malattia rara deve avvenire attraverso la compilazione del registro AIFA web-based che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) è una malattia genetica rara del metabolismo, autosomica recessiva, progressiva e potenzialmente pericolosa per la vita. La mutazione responsabile è a carico del gene (AGXT) che codifica per l'enzima AGT (Alanina-gliossilato aminotransferasi) che trasforma il gliossilato in glicina. Questa mutazione determina un accumulo di gliossilato che viene quindi convertito in ossalato; a livello epatico l'ossalato si combina con il calcio a formare un sale insolubile che provoca la formazione di cristalli a livello renale che determinano urolitiasi, nefrocalcosi, insufficienza renale fino alla malattia renale terminale. Quando l'ossalato plasmatico supera la soglia di sovrasaturazione si deposita in altri tessuti, tra cui la retina, il miocardio, le pareti dei vasi, la pelle, le ossa e il sistema nervoso centrale. Ciò porta alle manifestazioni non renali della malattia (ossalasi sistemica). Sono stati identificati altri due tipi di iperossaluria primaria (PH2 e PH3) che derivano da diversi difetti enzimatici; la PH1 rappresenta circa l'80% dei casi di PH ed è la più grave.

L'età della diagnosi può variare da 1 anno a 50 anni, con una media di 5,5 anni [Lieske, 2005].

La diagnosi a seguito di screening familiare rappresenta solo il 10-15% circa dei casi.

Tra il 20% e il 50% circa dei pazienti hanno malattia renale in fase avanzata o terminale (ESKD) al momento della diagnosi e il 14% dei pazienti muore ad un'età media di circa 15 anni (Mandrile G Kidney Int 2014)

La PH1 ha una incidenza di circa 1 su 120.000 nati vivi.

Nessun farmaco era fino ad ora registrato per questa indicazione e lo *standard of care* era rappresentato da:

- iperidratazione (2-3 L di acqua/die nelle 24h, per aumentare la diuresi e diminuire la precipitazione dell'ossalato);
- assunzione di K citrato come alcalinizzazione delle urine (raccomandato dalle LG);
- assunzione di vitamina B6 (piridossina): cofattore dell'enzima AGT mutato nella malattia. Dosi crescenti fino a 20 mg/kg per almeno 3 mesi possono determinare una riduzione dei livelli urinari di ossalato nel 30% circa dei pazienti.
- dialisi: non è raccomandata di routine dalle LG in quanto solitamente non è efficace a ridurre adeguatamente i valori ematici di ossalato e necessita di un regime dialitico molto intensivo (emodialisi 6 giorni su 7 associata a dialisi peritoneale);
- trapianto di fegato (unico sito di metabolismo del gliossilato) o combinato fegato-rene.

Lumasiran è un piccolo acido ribonucleico interferente a doppio filamento (siRNA) che riduce i livelli dell'enzima glicolato ossidasi (GO) negli epatociti attraverso l'interferenza dell'RNA. La diminuzione dell'enzima GO riduce la quantità di gliossilato disponibile e di conseguenza la produzione di ossalato che così riduce i suoi livelli urinari e plasmatici.

Viene somministrato per via sottocutanea con dosi di carico una volta al mese per 3 mesi, seguite da dosi di mantenimento e frequenza di somministrazione (mensile o trimestrale) in base al peso corporeo.

D11AH05 DUPILUMAB – sc (200 mg e 300 mg 2 siringhe pre-riempite), H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITÀ.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della dermatite atopica grave nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni eleggibili per la terapia sistemica".

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN NEI BAMBINI E ADOLESCENTI A PARTIRE DAI 6 ANNI DI ETÀ': "è rimborsato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni con dermatite atopica grave eleggibili per la terapia sistemica, che presentano un punteggio EASI ≥ 24 oppure una delle seguenti caratteristiche: localizzazione in zone visibili e/o sensibili; valutazione del prurito con scala NRS ≥ 7 ; valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥ 10 ".

D11AH05 DUPILUMAB – sc (300 mg 1 penna pre-riempita), A RRL (dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra, otorinolaringoiatra), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai dodici anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma severo con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) non adeguatamente controllati con ICS (corticosteroidi per via inalatoria) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di dupilumab al trattamento della dermatite atopica grave nei bambini tra i 6 e gli 11 anni di età eleggibili alla terapia sistemica. Per questa indicazione il farmaco è classificato in classe H RNRL e la prescrizione da parte dei Centri che sono già stati individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN. All'indicazione, in analogia a quanto previsto per la fascia di età 12-17 anni, è stata riconosciuta l'innovatività piena, senza estensione del periodo di validità della stessa. Le confezioni prescrivibili per la fascia di età 6-11 anni sono, come da determina AIFA (GU n. 42 del 19.02.2022) quelle da 2 siringhe pre-riempite contenenti 300 mg o 200 mg di dupilumab.

La CRF ha, inoltre, recepito l'estensione della prescrivibilità per l'indicazione come add on nella terapia di mantenimento dell'asma grave con infiammazione di tipo 2 alla confezione da 1 penna pre-riempita da 300 mg di dupilumab.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante che inibisce la trasduzione del segnale dell'interleuchina 4 (IL-4) e dell'interleuchina 13 (IL-13) legandosi ai recettori di tipo I (IL-4R) e di tipo II (IL4R alfa/IL-13Ralfa). Le due citochine giocano un ruolo rilevante nell'insorgenza di patologie infiammatorie di tipo 2 come la dermatite atopica e l'asma. Il blocco della via IL-4/IL-13 riduce i mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Con due distinte determinazioni pubblicate nella GU n. 42 del 19.02.2022 AIFA ha:

- negoziato la rimborsabilità del farmaco per l'indicazione nella dermatite atopica grave nella fascia di età 6-11 anni, definendo i criteri di eleggibilità al trattamento ed inserendo la stessa nel registro web based già attivo per la fascia d'età 12-17 anni. Alla fascia 6-11 anni sono abbinata le confezioni da 2 siringhe pre-riempite contenenti 300 mg o 200 mg di dupilumab. Anche per la fascia d'età 6-11 anni AIFA ha confermato l'innovatività piena, il cui termine coincide con quello già definito per la fascia d'età 12-17 anni (9 dicembre 2023);
- esteso la prescrivibilità per l'asma grave con infiammazione di tipo 2 alla confezione da 1 penna pre-riempita da 300 mg di dupilumab. Per tale indicazione erano già prescrivibili le confezioni da 1 siringa pre-riempita da 300 mg e 1 siringa o 1 penna pre-riempita da 200 mg. Il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la "prescrizione SSN di Dupixent (dupilumab) nell'asma grave con infiammazione di tipo 2" è stato aggiornato per ricomprendere anche la nuova confezione negoziata.

TUMORE GASTRICO METASTATICO INCLUSO ADENOCARCINOMA DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA DOPO 2 REGIMI PER MALATTIA AVANZATA

L01BC59 TRIFLURIDINA/TIPIRACIL – os, A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, internista), PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma gastrico metastatico, incluso l’adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che sono stati precedentemente trattati con almeno due precedenti regimi di trattamento sistemico per malattia avanzata”.

DECISIONE DELLA CRF

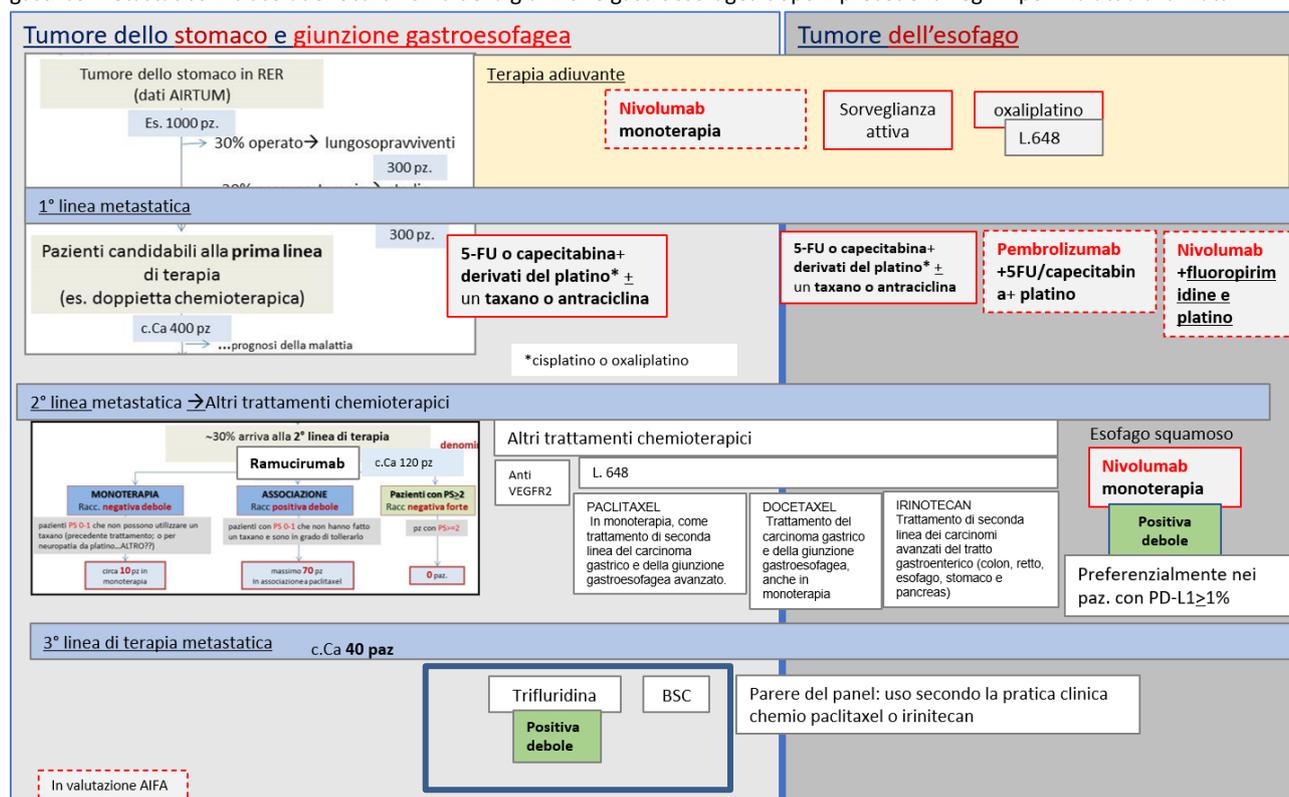
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di trifluridina/tipiracil “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma gastrico metastatico incluso adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che sono stati precedentemente trattati con almeno due precedenti regimi di trattamento sistemico per malattia avanzata” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Trattamento: trifluridina/tipiracil

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma gastrico metastatico incluso l’adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che sono stati precedentemente trattati con almeno due precedenti regimi di trattamento sistemico per malattia avanzata, **trifluridina/tipiracil potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei tumori gastroesofagei. Focus nel tumore gastrico metastatico incluso adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea dopo 2 precedenti regimi per malattia avanzata



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

FARMACI PER LA LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC)

L01EL02 ACALABRUTINIB - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “acalabrutinib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza.

Acalabrutinib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le indicazioni rimborsate di acalabrutinib in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza (1° Linea di terapia) e per i pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia (2° e successive linee di terapia), ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GRFO sui farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

Setting 1: Leucemia linfocitica cronica (LLC) -1° Linea di terapia - IN ASSENZA di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)

Trattamento: inibitori della tirosin chinasi di Bruton (ibrutinib o acalabrutinib)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), in prima linea di terapia, **un inibitore della tirosin chinasi di Bruton, ibrutinib o acalabrutinib in monoterapia, potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: obinutuzumab + clorambucile

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **obinutuzumab in associazione a clorambucile** 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**.

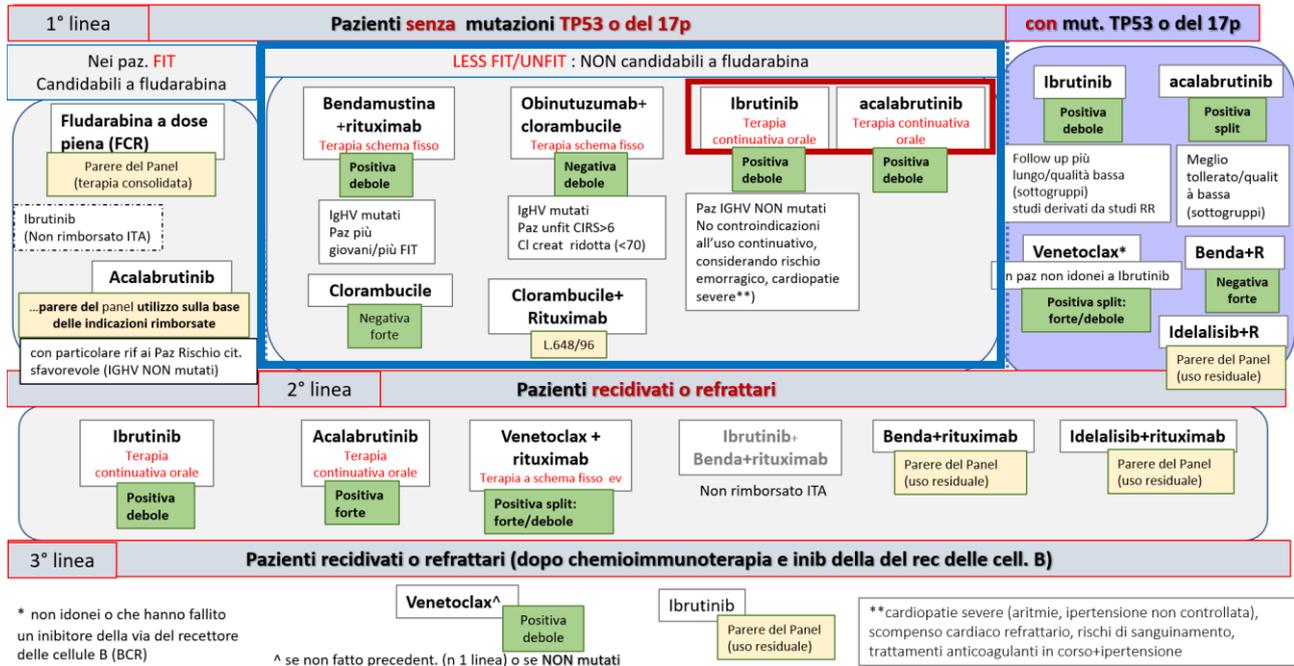
Accordo del Panel

Poiché ai due farmaci inibitori della tirosin chinasi di Bruton, ibrutinib e acalabrutinib, per il trattamento di prima linea della leucemia linfocitica cronica (setting di pazienti NON candidabili a fludarabina, LESS FIT/UNFIT) è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica.

Setting 1: 1° linea di terapia, in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)

Leucemia Linfatica cronica



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box arancione: innovatività condizionata

Setting 2: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia - IN PRESENZA di mutazione TP53 o delezione 17p

Trattamento: acalabrutinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **acalabrutinib in prima linea di terapia, potrebbe/deve essere utilizzato**”

Raccomandazione **POSITIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: ibrutinib

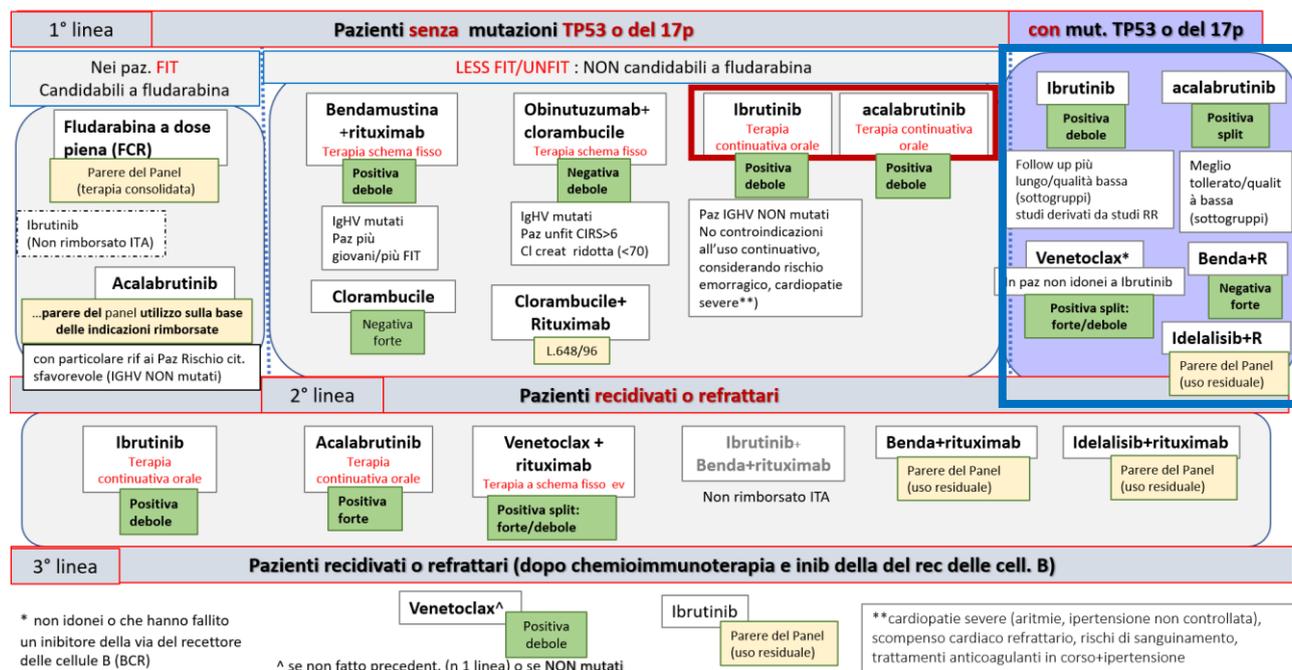
Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **ibrutinib in prima linea di terapia, 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**.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica
 Setting 2: 1° linea di terapia, in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p

Leucemia Linfatica cronica



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box arancione: innovatività condizionata

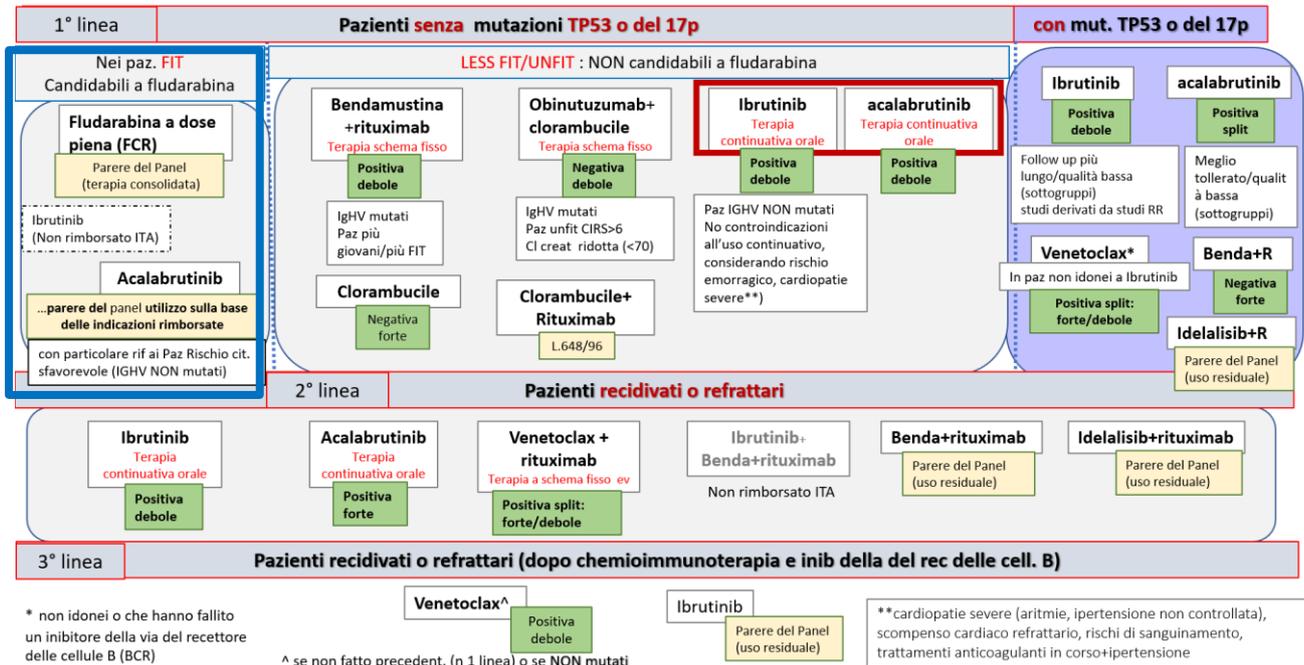
Setting 3: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia - paz FIT (candidabili a chemioimmunoterapia a base di fludarabina)

Parere del Panel su acalabrutinib

In attesa dell'aggiornamento da parte di AIFA dei criteri di eleggibilità al trattamento con ibrutinib, il panel nello scenario di pazienti FIT, candidabili a terapie a base di fludarabina, non esprime una formale raccomandazione sugli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton. L'utilizzo di acalabrutinib potrà avvenire in accordo alle indicazioni rimborsate e in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica Setting 3: 1° linea di terapia, pazienti FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina)

Leucemia Linfatica cronica



* non idonei o che hanno fallito un inibitore della via del recettore delle cellule B (BCR)
 ^ se non fatto precedent. (n 1 linea) o se NON mutati
 ** cardiopatie severe (aritmie, ipertensione non controllata), scompenso cardiaco refrattario, rischi di sanguinamento, trattamenti anticoagulanti in corso+ipertensione

Setting 4: Leucemia linfatica cronica (LLC) recidivata refrattaria -2° Linea di terapia

Trattamento: acalabrutinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **acalabrutinib** dopo una precedente terapia deve essere utilizzato”

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

Trattamento: ibrutinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **ibrutinib** dopo una precedente terapia, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

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

Trattamento: Venetoclax+rituximab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **venetoclax+rituximab**, dopo una precedente terapia, **deve/potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

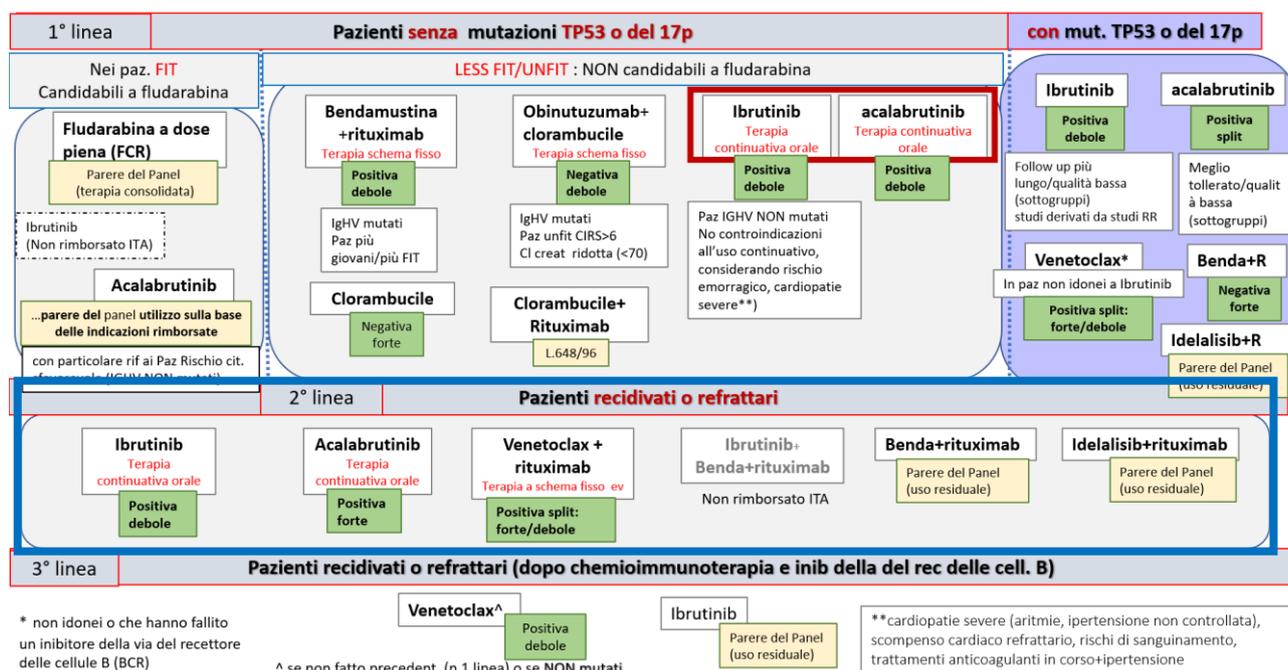
Trattamento: Bendamustina +rituximab

Parere del Panel

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il panel concorda che l’utilizzo di **bendamustina+rituximab** possa essere considerato residuale.

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica
Setting 4: Leucemia linfatica cronica (LLC) -2° Linea di terapia

Leucemia Linfatica cronica



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box arancione: innovatività condizionata

L01EX09 NINTEDANIB - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, reumatologo, immunologo, internista), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nintedanib 150 mg per somministrazione orale, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazione "negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo" e ha deciso di convocare un Gruppo di Lavoro composto da uno pneumologo per ogni provincia, da un reumatologo in rappresentanza di ogni Area vasta e da un radiologo al fine di condividere il posto in terapia di questo farmaco in un contesto che vede il coinvolgimento di diverse discipline cliniche.

Per questa indicazione nintedanib 150 mg è rimborsato dal SSN in classe H Ricetta Non Ripetibile Limitativa (RNRL) con prescrizione da parte di Centri ospedalieri (pneumologi, reumatologi, immunologi, internisti) individuati dalle Regioni e compilazione del registro AIFA web-based (GU n. 64 del 17 marzo 2022).

Si segnala che nintedanib è inoltre autorizzato da EMA per le seguenti indicazioni:

- "negli adulti per il trattamento di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF)" e rimborsato SSN in classe H RNRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri (pneumologi) individuati dalle Regioni e compilazione del registro AIFA web-based F (GU n. 81 del 7 aprile 2016) e inserito nel Prontuario terapeutico Regionale.
- "negli adulti per il trattamento di pazienti con malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)." Questa indicazione NON è rimborsata dal SSN (GU n.125 del 17 maggio 2021).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le malattie interstiziali del polmone (Interstitial Lung Diseases - ILDs), sono un gruppo eterogeneo a cui appartengono numerose malattie che condividono aspetti clinici e radiografici simili. Fra queste malattie è classificata anche la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), che tuttavia costituisce una esigua minoranza delle ILD e per la quale il trattamento con nintedanib è rimborsato dal SSN dal 2016. Le ILD sono caratterizzate

primariamente da infiammazione e/o fibrosi dell'interstizio polmonare che in un sottogruppo di pazienti (circa il 30%) progredisce (PF-ILD) determinando un peggioramento dei sintomi respiratori, un declino della funzionalità polmonare nonostante la terapia con immunosoppressori e prognosi peggiore.

Nintedanib è un inibitore di alcuni recettori per la tirosinchinasi. Questi enzimi e la cascata di segnalatori intracellulari da loro indotti sono coinvolti nella patogenesi del rimodellamento del tessuto fibrotico polmonare.

Finora i trattamenti di riferimento delle forme di ILD ad evoluzione fibrotica erano rappresentati da farmaci (usualmente steroidi ed immunosoppressori) utilizzati off-label o autorizzati tramite la legge 648/96.

MIELOMA MULTIPLO DI NUOVA DIAGNOSI IN PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI

L01FC01 DARATUMUMAB – ev, sc, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione rimborsata di daratumumab “in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Trattamento: daratumumab + bortezomib + talidomide + desametasone (Dara- VTD)

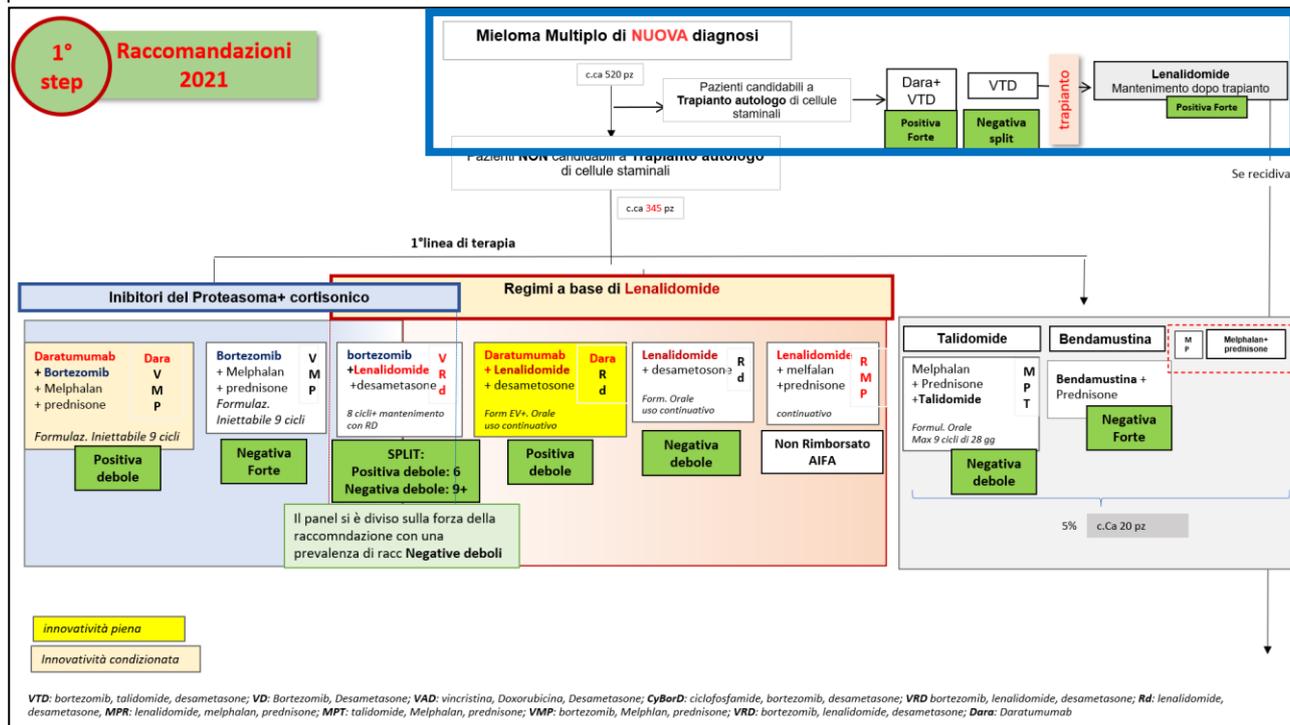
Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, daratumumab in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone **deve essere utilizzato**”.

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

Trattamento: bortezomib + talidomide + desametasone (VTD)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali l'associazione di bortezomib, talidomide e desametasone **non deve/non dovrebbe essere utilizzata**”

Raccomandazione **NEGATIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo di nuova diagnosi in pazienti


Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box arancione: innovatività condizionata; Sfondo del box giallo: innovatività piena

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA

L04AX06 POMALIDOMIDE - os, H NRRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, internista), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione con bortezomib e desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di pomalidomide "in associazione con bortezomib e desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO (2° STEP) - PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE

Trattamento: pomalidomide + bortezomib + desametasone (PomaVd)

Raccomandazione: "Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **pomalidomide** in associazione a **bortezomib e desametasone (Poma-Vd) potrebbe 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**

Trattamento: daratumumab+bortezomib+desametasone (DaraVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Dara Vd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

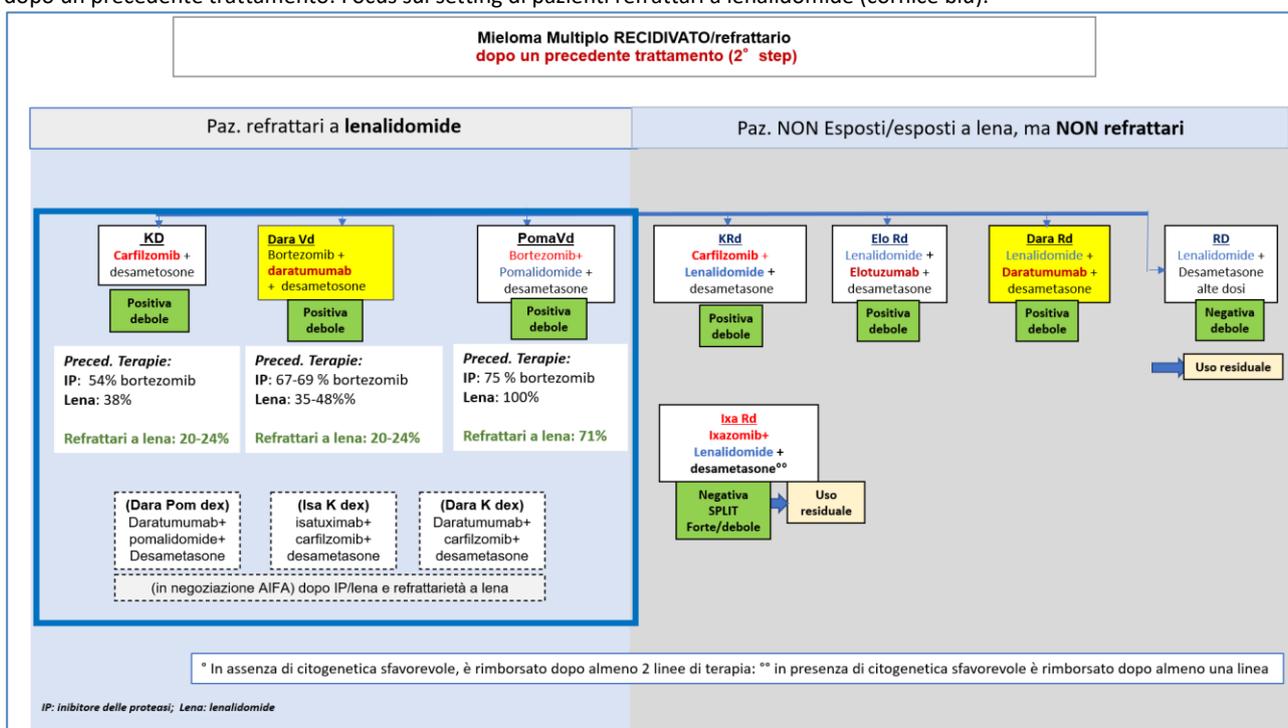
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: carfilzomib+desametasone (Kd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **carfilzomib** in associazione a **desametasone** (Kd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 7. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo un precedente trattamento. Focus sul setting di pazienti refrattari a lenalidomide (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA. Sfondo del box giallo: farmaco con innovatività terapeutica piena.

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA (3° STEP)**L01FC02 ISATUXIMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e con progressione della malattia durante l’ultima terapia”.

L01FX08 ELOTUZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l’ultima terapia”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le due nuove combinazioni terapeutiche rimborsate per il trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario dopo almeno due linee di terapia relative a:

- elotuzumab “in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l’ultima terapia”
 - isatuximab “in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e con progressione della malattia durante l’ultima terapia”
- ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di isatuximab e della nuova indicazione rimborsata di elotuzumab.

La CRF ha inoltre approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE PRECEDENTI LINEE DI TERAPIA - SETTING: PAZIENTI DOPO PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UN INIBITORE DEL PROTEASOMA E UN IMMUNOMODULATORE

Trattamento: elotuzumab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **elotuzumab** in associazione a **pomalidomide e desametasone** (Elo- Pd) **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: isatuximab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **isatuximab** in associazione a **pomalidomide e desametasone** (Elo- Pd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

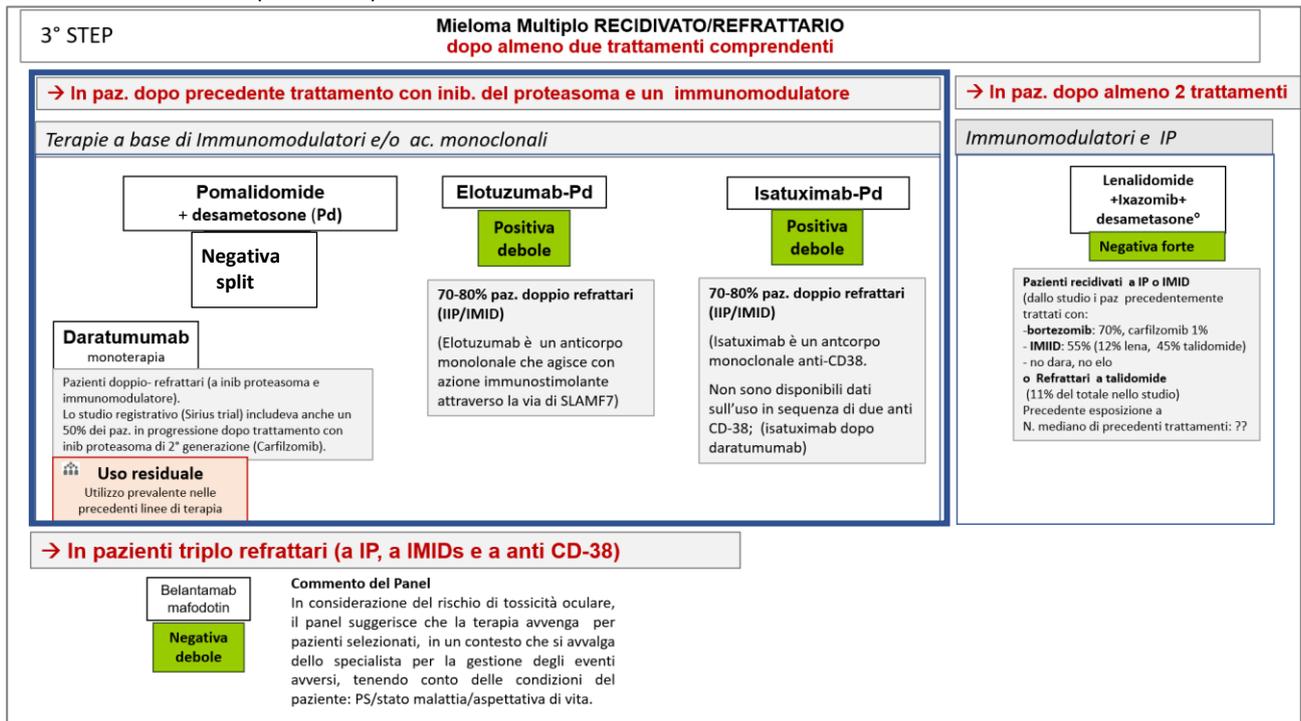
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: pomalidomide+desametasone (Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **pomalidomide** in associazione a **desametasone** (Pd) non **dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**

Figura 8. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti dopo precedente trattamento con inibitore del proteasoma e un immunomodulatore (cornice blu)



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

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA - SETTING: PAZIENTI TRIPLO REFRATTARI

L01FX15 BELANTAMAB MAFODOTIN - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.”.

DECISIONE DELLA CRF

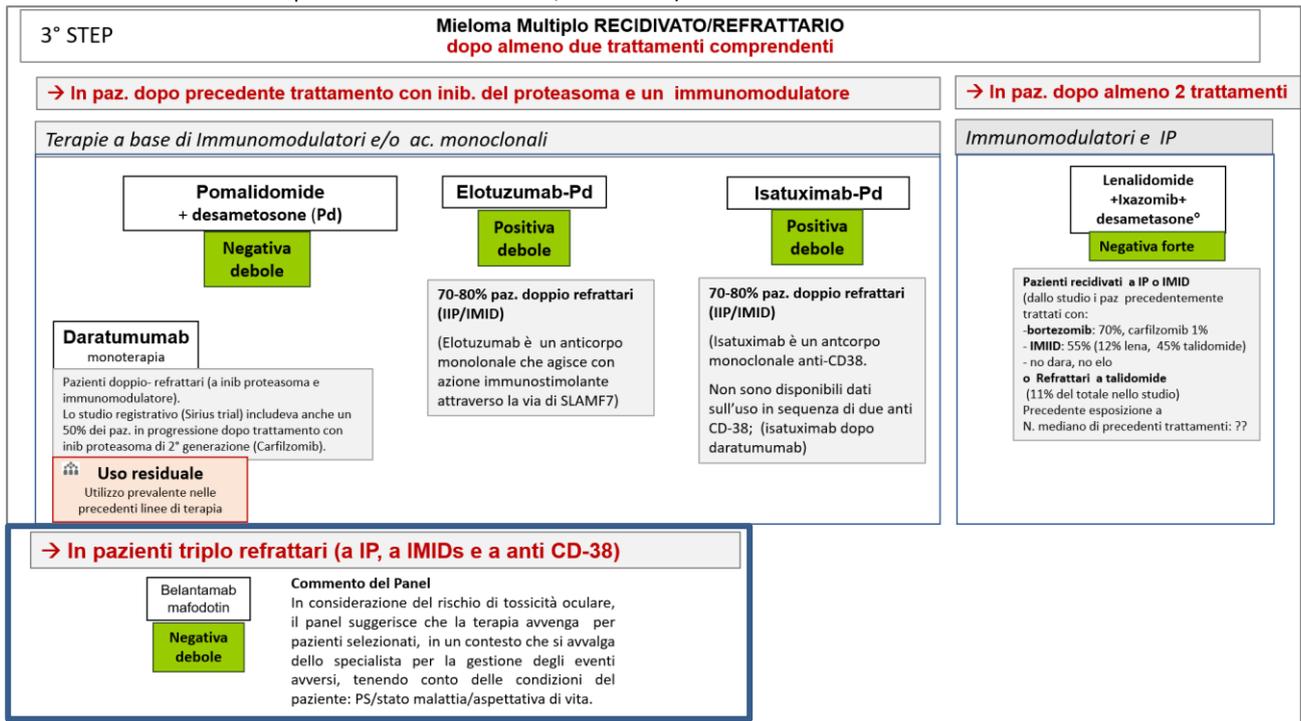
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il nuovo anticorpo farmaco-coniugato belantamab mafodotin per l'uso “in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO come di seguito riportato.

Trattamento: Belantamab mafodotin

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, con refrattarietà all’ultima linea di terapia, **belantamab mafodotin non dovrebbe** essere utilizzato (se non 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**

Figura 9. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti triplo refrattari (a inibitore del proteasoma, immunomodulatore e anticorpo monoclonale anti-CD38, cornice blu)



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

TUMORE DELL’ESOFAGO AVANZATO/NON RESECABILE, ISTOTIPO SQUAMOSO, 2° LINEA DI TERAPIA

L01FF01 NIVOLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell’esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino”.

DECISIONE DELLA CRF

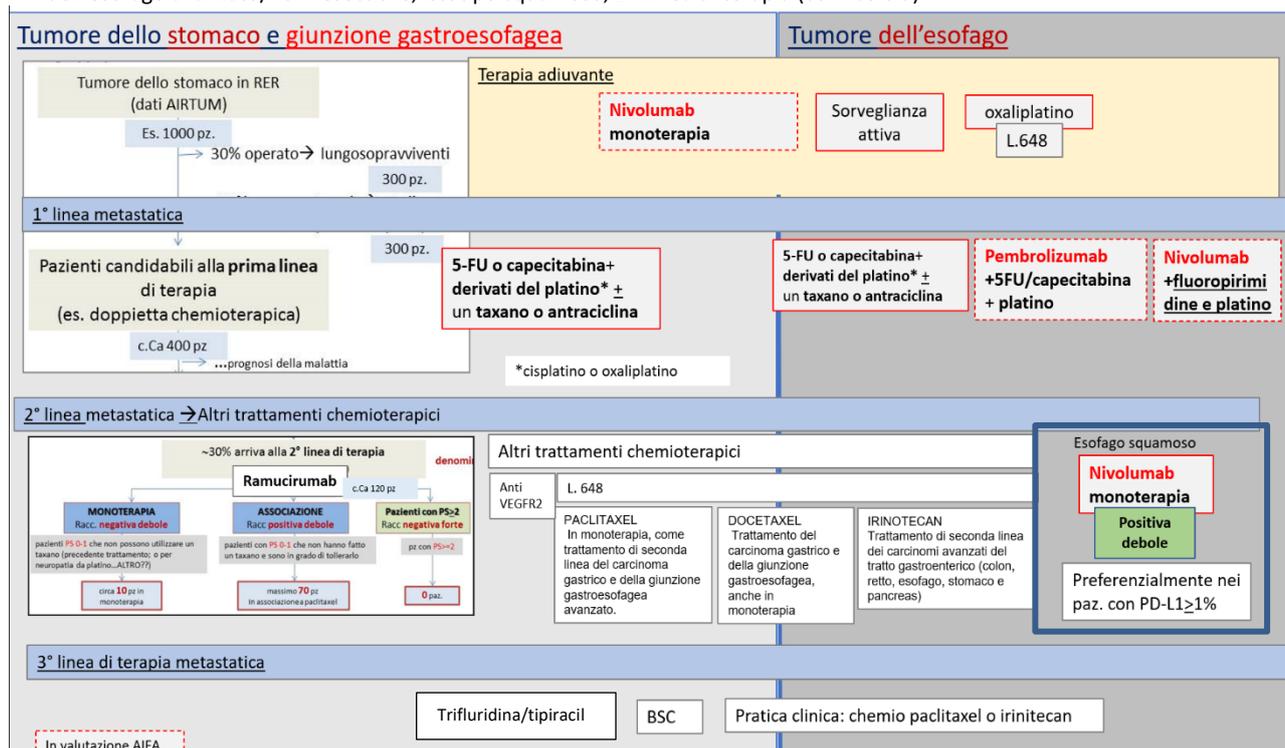
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di nivolumab “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma dell’esofago istotipo squamoso, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Trattamento: nivolumab

Raccomandazione: “Nei pazienti con tumore dell’esofago, istotipo squamoso, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, **nivolumab potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 9. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei tumori gastroesofagei. Focus nel tumore dell’esofago avanzato/non resecabile, istotipo squamoso, 2° Linea di terapia (cornice blu)



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

TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO, CASTRAZIONE RESISTENTE- 2° STEP DI TRATTAMENTO- BRCA 1/2 MUTATO

L01XK01 OLAPARIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di olaparib “in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di olaparib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Trattamento: olaparib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale, **olaparib deve essere utilizzato**”.

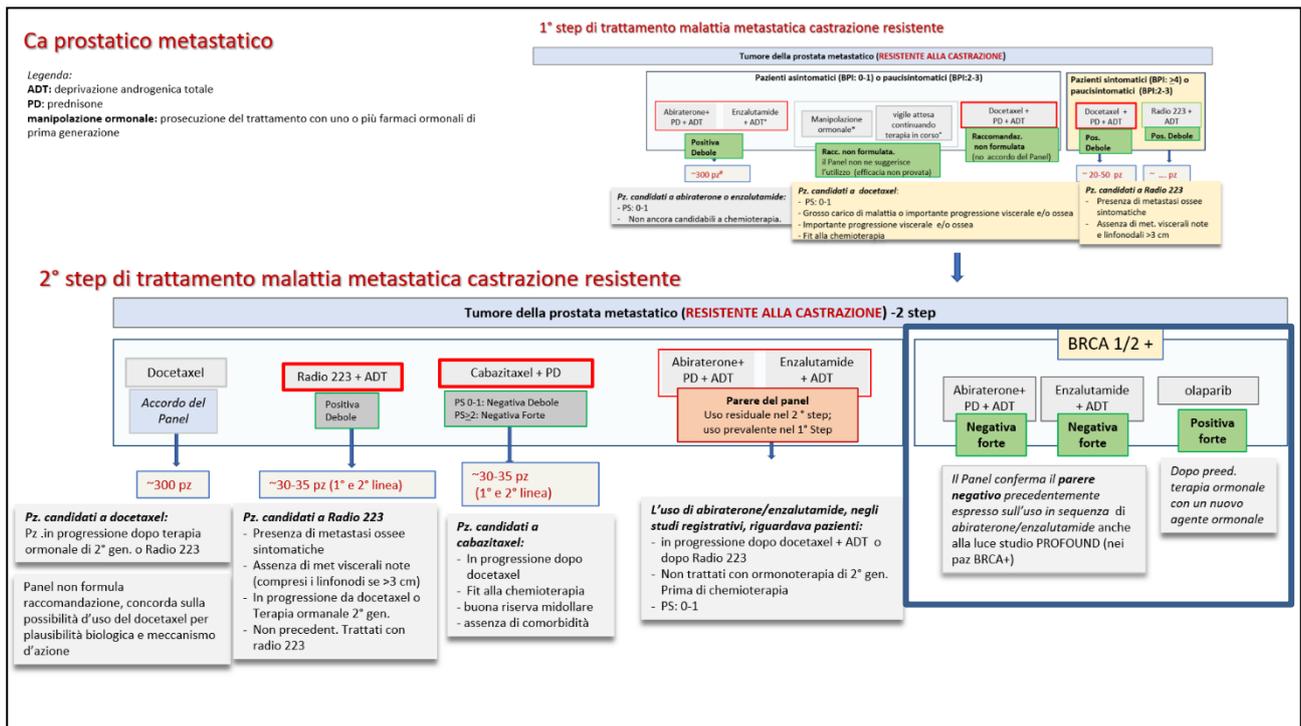
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: nuovo agente ormonale, abiraterone o enzalutamide

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale, **abiraterone o enzalutamide, NON devono essere utilizzati**”.

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

Figura 10. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione, focus sul setting di pazienti con mutazioni nei geni BRCA1/2 in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale (cornice blu)



M09AX10 RISDIPLAM – os, H RNRL (prescrizione dei Centri di riferimento per la SMA), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di risdiplam per il “trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2”. Il farmaco è classificato in classe H RNRL. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della SMA deve avvenire attraverso il registro web based AIFA.

La CRF ha chiesto al coordinatore di riunire, con il supporto del Servizio Assistenza Ospedaliera Area malattie rare, i Centri SMA individuati per la prescrizione di nusinersen e della terapia genica al fine di definire:

- il ruolo in terapia di risdiplam nel trattamento della SMA 5q
- la casistica candidabile al trattamento con questo farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia degenerativa neuromuscolare rara (incidenza globale stimata: 8,5-10,3/100.000 nati vivi), su base genetica, autosomica recessiva, causata da una delezione/mutazione in omozigosi nel gene SMN1 (survival motor neuron 1) che codifica per la proteina SMN, una proteina coinvolta nel trofismo e nella sopravvivenza dei motoneuroni.

In un individuo normale il gene SMN1 produce una proteina SMN funzionale. Un secondo gene, SMN2, contribuisce alla formazione della proteina SMN che però è per il 90% non funzionale, a causa dell'esclusione dell'esone 7 dall'RNA messaggero (mRNA): SMN2 differisce da SMN1 per 5-11 nucleotidi di cui 1 (sostituzione da citosina a timina) presente nell'esone 7 ne comporta uno splicing alternativo, con esclusione dell'esone dall'mRNA.

Nei pazienti con SMA, essendo il gene SMN1 deletato o mutato, la proteina SMN viene prodotta solo da SMN2. Il gene SMN2 può essere presente in un numero variabile di copie (da 0 a 8). Il numero di copie di SMN2 è predittivo della gravità della SMA: i pazienti con più copie hanno in genere forme meno gravi della malattia e ad insorgenza più tardiva.

Risdiplam è un modificatore dello splicing del pre-mRNA del gene SMN2; modifica lo splicing di SMN2 per spostare l'equilibrio dall'esclusione dell'esone 7 alla sua inclusione nella trascrizione dell'mRNA, portando ad una maggiore produzione di proteina SMN funzionale e stabile.

Il farmaco è formulato come polvere per soluzione orale contenente 60 mg di principio attivo. La polvere deve essere ricostituita da un operatore sanitario prima di essere dispensata e la soluzione orale ottenuta ha una concentrazione di 0,75 mg/ml.

La posologia è funzione dell'età e del peso corporeo; a partire dai 2 anni e 20 kg di peso è prevista una “dose flat” di 5 mg (corrispondenti a 6,6 ml di soluzione).

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 334 “DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE. TAFAMIDIS NEL TRATTAMENTO DELL'AMILOIDOSI DA TRANSTIRETINA WILD TYPE O EREDITARIA NEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA CARDIOMIOPATIA (ATTR-CM)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha approvato il “Documento di indirizzo regionale. Tafamidis nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)” elaborato dal Gruppo di lavoro regionale riunito ad hoc al fine di definire il posto in terapia del farmaco. Il Documento entra a far parte integrante del PTR (Documento PTR n. 334*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha valutato tafamidis 61 mg per l'uso nel trattamento della ATTR-CM nella riunione del 18 novembre 2021.

Nell'inserire il farmaco in PTR, la CRF ha definito 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 ^{99m}Tc -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.

Inoltre, ai fini di definire criteri omogenei di accesso al trattamento ha ritenuto utile riunire un Gruppo di lavoro costituito dai rappresentanti dei Centri individuati per la diagnosi e follow up della ATTR-CM e per la prescrizione del farmaco.

Il Gruppo di Lavoro, tenuto conto:

- dei risultati dello studio registrativo e delle criticità rilevate nello studio stesso
- delle indicazioni autorizzate da EMA
- delle decisioni di AIFA sulla rimborsabilità e sulle limitazioni prescrittive definite dal registro
- dei risultati del censimento dei pazienti teoricamente candidati al trattamento con tafamidis residenti/domiciliati nella Regione Emilia-Romagna appena effettuato ha prodotto il documento regionale "Documento di indirizzo. Tafamidis nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)" e formulato la seguente raccomandazione:

"la scelta di iniziare il trattamento con tafamidis compresse da 61 mg dovrà essere fatta caso per caso sulla base:

- di una valutazione etiologica e clinica globale;
- considerando vincolanti tutti i criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo che hanno determinato il risultato clinico osservato.
- oltre ai criteri di eleggibilità presenti nel registro AIFA dovranno essere applicati anche:
 - il 6-minute walk test >100 m
 - la concentrazione di NT-proBNP ≥ 600 pg/mL rilevata negli ultimi due mesi
Ove non sia possibile dosare NT-proBNP, viene proposto di considerare la concentrazione corrispondente di BNP. Rispetto alla definizione del valore di cut off corrispondente si propone una concentrazione di BNP ≥ 150 pg/mL, in accordo con lo studio PARADIGM-HF
 - il VFG > 25 ml/min/1,73 m²,
 - il BMI modificato ≥ 600 kg/m²g/L
 - la presenza di un'anamnesi positiva per un pregresso episodio di scompenso cardiaco per i pazienti in NYHA I.

e tenendo in considerazione anche i seguenti elementi:

- l'età media dei pazienti arruolati nello studio registrativo (74,5 \pm 7,2 anni);
- la consapevolezza che l'effetto del farmaco sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità CV inizia a manifestarsi attorno ai 18 mesi dall'inizio del trattamento.

Il Gruppo di lavoro ha inoltre stabilito che i pazienti selezionati in base ai criteri elencati dovranno essere inviati ai Centri per la certificazione e la prescrizione del farmaco".

La CRF ha ritenuto che tale indicazione debba essere inserita nel Documento di indirizzo con la seguente formulazione "I pazienti da inviare al Centro di riferimento per la certificazione di amiloidosi cardiaca e per la prescrizione di tafamidis 61 mg dovranno essere selezionati sulla base dei criteri sopra elencati".

R03AL07 FORMOTEROLO E GLICOPIRRONIO BROMURO – inal, A/99 RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia broncodilatatrice di mantenimento per attenuare i sintomi di pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della associazione preconstituita di glicopirronio 7,2 mcg + formoterolo 5 mcg in sospensione pressurizzata per inalazione come terapia broncodilatatrice di mantenimento per attenuare i sintomi di pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Ogni inalatore è predosato per 120 erogazioni. Il farmaco è classificato in A RR e rimborsato dal SSN nell’ambito dei criteri di appropriatezza definiti nella nota AIFA 99.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Glicopirronio/formoterolo rappresenta un’ulteriore opzione terapeutica di un anticolinergico in associazione con un beta2-agonista (LAMA/LABA) rimborsata per il trattamento di mantenimento nei pazienti con diagnosi certa di BPCO di grado moderato-grave nell’ambito dei criteri di appropriatezza prescrittivi definiti dalla nota 99 ovvero in caso di mancata/insufficiente risposta alla monoterapia LABA o LAMA [Raccomandazioni LG GOLD update 2020].

R03AL11 FORMOTEROLO, GLICOPIRRONIO BROMURO E BUDESONIDE– inal, A/99 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, geriatra, internista, allergologo), PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA LABA/LAMA/ICS NEL TRATTAMENTO DELLA BPCO.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati con un’associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d’azione o un’associazione di un beta2-agonista a lunga durata d’azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d’azione”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’associazione preconstituita di formoterolo 5 mcg + glicopirronio 7,2 mcg + budesonide 160 mcg in sospensione pressurizzata per inalazione nel trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati con un’associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d’azione o un’associazione di un beta2-agonista a lunga durata d’azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d’azione. Ogni inalatore è predosato per 120 erogazioni. Il farmaco è classificato in A RRL e rimborsato dal SSN nell’ambito dei criteri di appropriatezza definiti dalla nota 99 e prescrivibile da parte di centri ospedalieri o specialisti pneumologo, allergologo, geriatra e internista con compilazione del Piano terapeutico AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Formoterolo/Glicopirronio/budesonide rappresenta un’ulteriore opzione terapeutica di triplice associazione (LABA/LAMA/ICS) per il trattamento di mantenimento nei pazienti con diagnosi certa di BPCO di grado moderato-grave nell’ambito dei criteri di appropriatezza prescrittivi definiti dalla nota 99 ovvero in caso di mancata/insufficiente risposta alla duplice terapia LABA/LAMA (raccomandazioni LG GOLD 2020).

Il documento PTR n. 334 è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile 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

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, viene reso disponibile, nelle more della valutazione da parte del Panel GReFO per la elaborazione di raccomandazioni d'uso regionali:

- **Atezolizumab** per l'indicazione in associazione con bevacizumab per il "trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica".

E' riconosciuta l'innovatività (GU n.126 del 31.05.2022). Classificazione SSN: H OSP.

Prescrizione mediante Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall'Agenzia.

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