

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 11195 del 01/07/2020 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2020/11537 del 01/07/2020

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

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

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

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

**Responsabile del procedimento:** Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

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. 3045 del 24/02/2020 "Proroga della Commissione Regionale del Farmaco nominata con propria determinazione n. 4187 del 28 marzo 2018, fino alla nomina della nuova Commissione" con la quale la Commissione in carica è stata prorogata fino a nomina della nuova e comunque non oltre il 30 giugno 2020;
- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 7621 del 06/05/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 20 febbraio 2020;
- il 21 maggio 2020 la CRF si è riunita per la prima volta dopo la sospensione dell'attività legata all'emergenza sanitaria COVID-19, in videoconferenza, concordando di utilizzare la modalità della videoconferenza fino al perdurare della condizione emergenziale;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha

proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

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

Richiamati:

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

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

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 83/2020: "Approvazione Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della trasparenza 2020-2022", ed in particolare l'allegato D "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.ii.;

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;

- n. 1059 del 3 luglio 2018 "Approvazione degli incarichi dirigenziali rinnovati e conferiti nell'ambito delle direzioni generali, agenzie, e istituti e nomina del Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza (RPCT), del Responsabile dell'anagrafe per la stazione appaltante (Rasa) e del Responsabile della protezione dei dati (DPO);

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

Richiamata la propria determinazione n. 19191 del 23 ottobre 2019 di ulteriore aggiornamento e integrazione della determinazione n.14887/2018 ad oggetto "Nomina dei responsabili del procedimento del servizio assistenza territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della l.241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della l.r.32/1993";

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

#### DETERMINA

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

Luca Barbieri

## **ALLEGATO A**

### **DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 21 MAGGIO 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**A16AX12 TRIENTINA (TETRACLORIDRATO) - os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: internista, pediatra, epatologo, neurologo, neuropsichiatra), PHT**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento del morbo di Wilson in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina."**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trientina tetracloridrato per il "Trattamento del morbo di Wilson in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina" inserisce il farmaco in PTR al fine di rendere disponibile un'ulteriore opzione di trattamento chelante in alternativa ad un analogo prodotto (trientine dicloridrato) finora acquistato all'estero dai Servizi Farmaceutici della Regione E.R.

La prescrizione è a carico dei Centri individuati per la diagnosi e follow up della M. di Wilson. E' prevista l'erogazione attraverso la Distribuzione Diretta da parte della AUSL di residenza.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Il M di Wilson (MW) è una malattia rara genetica autosomica recessiva che provoca l'accumulo patologico di rame assunto con il cibo, a causa di una mutazione che ne altera il trasporto fisiologico nell'organismo e la sua escrezione attraverso l'intestino. Nel MW il rame si accumula primariamente nel fegato e attraverso il sangue in altri tessuti come il cervello, i reni e la cornea, portando a manifestazioni cliniche della malattia di tipo epatico, neurologico, psichiatrico e oculare.

La trientina è un agente chelante selettivo del rame che ne inibisce l'assorbimento nel tratto GI e che migliora l'eliminazione sistemica del rame bivalente attraverso la formazione di un complesso stabile, facilmente escreto per via renale. La registrazione EMA di trientina tetracloridrato è di tipo ibrido e si avvale principalmente del dossier del farmaco di riferimento, trientina dicloridrato già registrata e commercializzata solo nel Regno Unito. Per la registrazione europea sono stati inoltre prodotti: uno studio di farmacocinetica comparativo con il medicinale di riferimento (TRIUMPH), un secondo studio farmacocinetico di supporto (TRIUMPH 2) e uno studio di coorte retrospettivo in 43 pazienti di cui 11 bambini (studio Lariboisier).

**B01AX07 CAPLACIZUMAB - ev, sc H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: ematologo), INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione regionale del farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per caplacizumab per l'indicazione nel "trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione", recentemente negoziato ed al quale AIFA ha attribuito il requisito della innovatività condizionata, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia da parte del GREFO.

**B02BX06 EMICIZUMAB - sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: ematologo, internista), PHT, INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII. Può essere usato in tutte le fasce d'età".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili a supporto della estensione delle indicazioni di emicizumab sottocute alla profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) **SENZA** inibitori del fattore VIII, indicazione per la quale il farmaco ha ricevuto da AIFA il riconoscimento della innovatività potenziale, ha espresso parere favorevole all'inserimento della estensione di indicazioni in PTR.

La Commissione ha, inoltre, dato mandato al suo Coordinatore ed alla Segreteria scientifica di definire in accordo con i Centri per le MEC regionali il ruolo in terapia del farmaco nel contesto delle terapie disponibili per la profilassi dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia A congenita **SENZA** inibitori del fattore VIII e la casistica di pazienti candidati al trattamento, ai fini della programmazione dei trattamenti stessi e della relativa allocazione delle risorse.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Nella G.U. n.71 del 18.03.2020 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di emicizumab sottocute per l'indicazione nella profilassi di routine dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia A grave, senza inibitori del FVIII. A tale indicazione AIFA ha riconosciuto la innovatività potenziale.

Il farmaco si colloca come ulteriore opzione rispetto al FVIII (plasma-derivato o ricombinante) per la profilassi routinaria dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia A grave (FVIII <1%), a partire dall'età pediatrica.

La registrazione, mediante procedura centralizzata, della estensione di indicazione si è basata principalmente sui risultati di 2 studi multicentrici:

- un RCT in aperto condotto in pazienti con età  $\geq 12$  anni (N = 152), con emofilia A congenita grave (livelli di FVIII <1%) senza inibitore, precedentemente in trattamento episodico con FVIII, in cui la profilassi con emicizumab (braccio A: dose di carico 3mg/kg/settimana per 4 settimane per via s.c., poi 1,5mg/kg/settimana oppure braccio B: dose di carico 3mg/kg/settimana per 4 settimane per via s.c., poi 3 mg/kg ogni 2 settimane) si è dimostrata più efficace rispetto a nessuna profilassi in termini di frequenza di sanguinamenti trattati nelle 24 settimane di durata dello studio [Studio HAVEN 3, Mahlangu J et al. *NEJM* 2018]

Nello stesso studio un quarto braccio ha incluso pazienti precedentemente in profilassi con FVIII in cui è stato valutato il controllo dei sanguinamenti con emicizumab rispetto alla precedente profilassi mediante un confronto prima-dopo. Nel confronto il tasso dei sanguinamenti sembra ridursi con la profilassi con emicizumab rispetto alla precedente effettuata con FVIII. Va comunque tenuto presente che si tratta di un confronto prima-dopo per cui diverse variabili possono aver influenzato questo risultato.

- uno studio in aperto, in 2 fasi (fase I: run in; fase II: fase di espansione), condotto in pazienti con età  $\geq 12$  anni, con emofilia A congenita grave (livelli di FVIII <1%), con o senza inibitore, il cui obiettivo era di valutare la farmacocinetica della dose da 6 mg/kg ogni 4 settimane nella coorte run in e di valutare efficacia, sicurezza e farmacocinetica di emicizumab somministrato come dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane, seguita da una dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni 4 settimane nella coorte di espansione. Lo studio è in corso; attualmente sono disponibili i risultati relativi ad un periodo di somministrazione di 24 settimane. La somministrazione ad intervalli di 4 settimane, pur comportando livelli lievemente inferiori di emicizumab allo steady state rispetto a

somministrazioni di dosi inferiori ma più ravvicinate, non ha compromesso l'efficacia della profilassi stessa nel ridurre il rischio di sanguinamento. (Studio HAVEN 4, Pipe SW et al. *Lancet Haematol* 2019)

Per quanto riguarda la sicurezza, né in HAVEN 3 né in HAVEN 4 sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica. Tuttavia, negli studi condotti nei pazienti con inibitori del FVIII, tale evento avverso è stato segnalato ed è stato attribuito ad una interazione farmacologica con i concentrati di complesso attivatore della protrombina (aPCC) pertanto le autorità regolatorie hanno ritenuto che tale rischio debba essere preso in particolare considerazione nell'ambito della farmacovigilanza postmarketing.

Un altro aspetto che le autorità regolatorie hanno considerato critico è il fatto che i test di coagulazione di laboratorio utilizzati per valutare l'emostasi basati sull'aPTT non sono predittivi dell'attività di emicizumab.

**C10AX14 ALIROCUMAB - sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: cardiologo, internista), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:**

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato".

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF recepisce le modifiche al Registro web AIFA per la prescrizione di alirocumab conseguenti alla negoziazione AIFA della specifica indicazione "*negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:*

- *in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,*
- *in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato"*

L'indicazione già rimborsata viene così integrata (le integrazioni sono riportate in grassetto):

- in prevenzione primaria in pazienti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine **e/o all'ezetimibe;**
- in prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C  $\geq 100$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe **oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli** oppure con dimostrata intolleranza alle statine **e/o all'ezetimibe.**

**ESCLUSIONE DAL PTR DI:**

**D06BX02 INGENOLO MEBUTATO – loc, A/95 RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: dermatologo)**

**ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 233 RELATIVO A “INGENOLO MEBUTATO”**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha espresso parere favorevole alla eliminazione dal PTR di ingenolo mebutato e della relativa scheda di valutazione: Documento PTR n. 233 relativo a: “Ingenolo mebutato”. Tale decisione consegue alla revoca su rinuncia alla commercializzazione del farmaco da parte del Titolare AIC, dopo che EMA ne aveva sospeso temporaneamente la commercializzazione in attesa del completamento della revisione della sicurezza. I risultati finali di uno studio di confronto tra ingenolo mebutato ed imiquimod nel trattamento della cheratosi attinica non ancora pubblicati hanno, infatti, mostrato una maggior frequenza di carcinomi squamocellulari cutanei nelle aree trattate con ingenolo mebutato.

**G03XB02 ULIPRISTAL ACETATO (comprese da 5 mg) - os, A/51 RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: ginecologo), PHT**

**ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 246 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ULIPRISTAL (NOTA AIFA 51)” E DEL DOCUMENTO PTR N. 247 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL MEDICINALE ULIPRISTAL”**

**DECISIONE DELLA CRF**

Tenuto conto della recente decisione di EMA di sospendere temporaneamente la commercializzazione di ulipristal acetato 5 mg compresse (Esmya®) nella UE in attesa del completamento della revisione del rischio epatico, la CRF decide di:

- eliminare la relativa scheda di valutazione (Documento PTR n. 247) e Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 246) dal PTR;
- riportare nel Prontuario la annotazione che l'uso del principio attivo è sospeso facendo riferimento alla relativa Nota con cui AIFA ha dato attuazione alla decisione assunta da EMA.

La decisione definitiva relativa al mantenimento o eliminazione di ulipristal 5 mg compresse dal PTR verrà assunta sulla base di quanto le Autorità regolatorie decideranno al termine del processo di revisione della sicurezza del farmaco.

**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 di casi di pazienti con danno epatico durante la sorveglianza post-marketing che ha condotto inizialmente ad 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 del farmaco nella UE fino a che non sarà completata la revisione del suo profilo di sicurezza.

Ha inoltre disposto la interruzione del trattamento nelle pazienti che stavano già assumendo ulipristal ed un controllo della funzionalità epatica per queste pazienti a 2-4 settimane dalla sua interruzione.



**J01XE01 NITROFURANTOINA - os, A RR**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “Trattamento delle infezioni delle vie urinarie dovute a ceppi sensibili di *E. coli*, enterococchi, *S. aureus* (non è indicato per il trattamento di ascessi renali corticali o perirenali concomitanti) e ad alcuni ceppi di *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Proteus*.

Indicazioni terapeutiche: cistite, infezioni post-operatorie del tratto genito-urinario, particolarmente dopo indagini strumentali e dopo prostatectomia.

Trattamento delle infezioni del tratto urinario in gravidanza. Gli studi condotti sul feto dimostrano che nitrofurantoina non determina alcun aumento dell'incidenza di anomalie congenite. Ciò è confermato da 25 anni di uso clinico della nitrofurantoina. È comunque noto che si deve sempre somministrare con cautela alle pazienti gravide.

Impiego preventivo: come trattamento per la profilassi di infezioni in corso di cateterizzazione o di manovre strumentali delle vie urinarie. Per prevenire reinfezioni in soggetti predisposti”.

**DECISIONE DELLA CRF**

A seguito della riclassificazione in classe A di nitrofurantoina da parte di AIFA (GU n. 95 del 09.04.2020), la CRF esprime parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR, in considerazione del fatto che le principali Linee Guida internazionali sul trattamento delle infezioni delle vie urinarie considerano nitrofurantoina di 1° scelta nel trattamento delle IVU non complicate.

**L01XC12 BRENTUXIMAB VEDOTIN – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno una precedente terapia sistemica”. INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brentuximab vedotin nella estensione delle indicazioni terapeutiche al “trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno una precedente terapia sistemica”, per la quale AIFA ha attribuito al farmaco il requisito della innovatività condizionata, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia da parte del GReFO.

**L01XX52 VENETOCLAX – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: ematologo, oncologo) REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL - chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente”. INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per venetoclax nella estensione delle indicazioni terapeutiche all’uso “in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL - chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente”, per la quale AIFA ha attribuito al farmaco il requisito della innovatività condizionata, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia da parte del GReFO.

**R03DX05 OMALIZUMAB – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: allergologo, pediatra, dermatologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO AIFA CARTACEO (primi 2 cicli di trattamento), REGISTRO AIFA WEB BASED (3° e 4° ciclo di trattamento).**

**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 l’estensione della rimborsabilità SSN del trattamento della orticaria cronica spontanea (CSU) con omalizumab al 3° e 4° ciclo di somministrazione. Mentre per i primi due cicli secondo quanto deciso da AIFA rimane in vigore il Piano terapeutico cartaceo definito al momento della prima autorizzazione della rimborsabilità del farmaco per tale indicazione, che riguardava i primi 2 cicli, per il 3° e 4° ciclo è stato attivato sulla piattaforma web dell’Agenzia un Registro informatizzato.

La CRF ha deciso di:

- mantenere per la prescrizione dei primi due cicli il Piano terapeutico regionale cartaceo (Documento PTR n. 289), elaborato a partire dal template AIFA;
- mantenere il monitoraggio dell’impiego del farmaco già prevista, con cadenza annuale. Il monitoraggio consentirà di conoscere, rispetto alla casistica complessiva dei pazienti con CSU trattati con omalizumab quanti pazienti richiedono ulteriori cicli di trattamento oltre il 2°. Ci si attende sulla base dei dati attualmente disponibili che tale casistica diminuisca progressivamente dal 1° al 4° ciclo;
- non prevedere più la valutazione delle nuove prescrizioni che rientrano nei criteri di rimborsabilità SSN da parte delle Commissioni locali. Le Aziende sanitarie attraverso i propri database della erogazione diretta possono discriminare le indicazioni per cui il farmaco è prescritto ai fini del monitoraggio dell’impiego.
- prevedere la valutazione da parte delle Commissioni locali delle richieste che riguardano i cicli successivi al 4° e di singoli casi che non sono inseribili nel registro web.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Con la determina pubblicata nella GU n. 90 del 04.04.2020, AIFA ha esteso la rimborsabilità al 3° e 4° ciclo di terapia con omalizumab nella indicazione orticaria cronica spontanea e ha associato la prescrizione del 3° e 4° ciclo ad un registro web, già attivo sulla piattaforma AIFA, mentre per i primi 2 cicli rimane in vigore il piano terapeutico cartaceo.

Rimangono invariati, inoltre, i criteri di eleggibilità al trattamento, le rivalutazioni periodiche a 3 mesi per la prosecuzione delle somministrazioni nell’ambito di ciascun ciclo ed i periodi di interruzione del trattamento tra un ciclo e l’altro che hanno la funzione di discriminare i pazienti che hanno la necessità di ulteriori somministrazioni del farmaco da quelli che, essendo comunque la CSU una patologia autolimitante, non ne hanno più la necessità.

Non sono attualmente pubblicati RCT che abbiano valutato l’efficacia e sicurezza di cicli di omalizumab oltre il 2°. Sono tuttavia pubblicati:

- i risultati definitivi dello studio OPTIMA che dimostrano l’efficacia e sicurezza del ritrattamento per un secondo ciclo dei pazienti che ritornano sintomatici dopo la sospensione di omalizumab;
- l’analisi preliminare dei dati dello studio XTEND CU (in corso) che sembrano indicare il mantenimento del beneficio sul controllo dei sintomi nei pazienti responder in cui viene proseguito il trattamento con omalizumab;
- alcune analisi retrospettive su serie di casi, in cui omalizumab è stato somministrato o in modo continuativo oppure a cicli. In particolare, tra queste quella di Nencini et al (disponibile attualmente come abstract congressuale) riporta i risultati osservati in pazienti sintomatici nonostante la terapia con anti-H1 trattati con omalizumab a cicli di 6 somministrazioni intervallati tra loro da un periodo di sospensione. Dai dati sembra emergere che tale approccio comporta la necessità di essere ripetuto in una quota sempre meno consistente di pazienti da un ciclo all’altro.

**AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI/INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO.****L01XC33 CEMIPIMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.****INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa”.****DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 134 del 26 maggio 2020 è stata pubblicata la determina di riclassificazione in fascia H-OSP di cemiplimab, precedentemente collocato in fascia Cnn, con definizione di rimborsabilità e prezzo a seguito della negoziazione dell'uso nel trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa. Le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GReFO rispetto all'indicazione erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 12 dicembre 2019. Di conseguenza il farmaco cemiplimab viene inserito in PTR. L'utilizzo del farmaco dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

**Trattamento:** cemiplimab**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa, Cemiplimab può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.**Raccomandazione POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MOLTO BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

La CRF, rispetto all'identificazione dei centri prescrittori, ha confermato che la prescrizione di cemiplimab per le indicazioni autorizzate e inserite in PTR debba avvenire nell'ambito di gruppi multidisciplinari formalizzati che comprendano chirurghi, oncologi e dermatologi; in assenza di formalizzazione del gruppo multidisciplinare la prescrizione è a carico dell'oncologo.

**L01XE42 RIBOCICLIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina. In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).”****INNOVATIVITA' TERAPEUTICA (vedi scenari clinici)****DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 130 del 21 maggio 2020 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità a seguito della negoziazione dell'uso di ribociclib “in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, nelle donne con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR positivo e HER2 negativo, come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina.

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista LHRH.”

Le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro GREFO rispetto all'uso delle cicline, incluso ribociclib, per tale indicazione erano già state approvate dalla CRF nella riunione del 18 settembre 2019. Di conseguenza l'estensione di indicazione viene inserita in PTR.

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

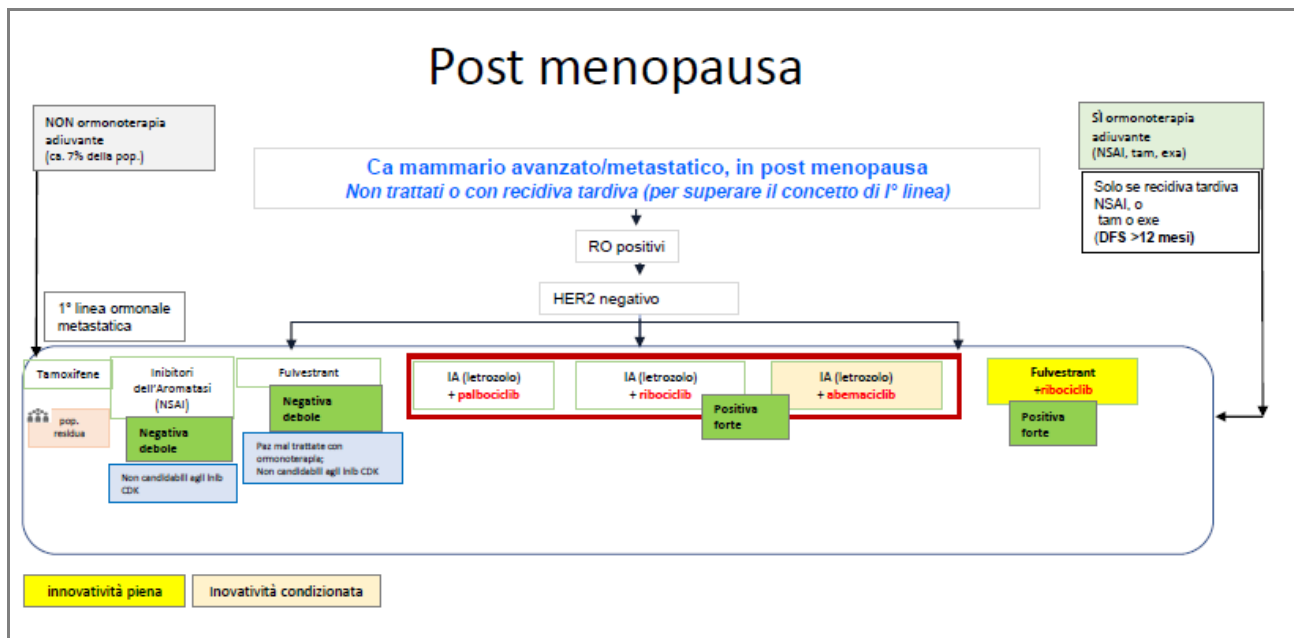
**Scenario 1: Pazienti naïve per endocrinoterapia in malattia metastatica oppure in recidiva tardiva (post-menopausa)**

**Trattamenti:** **palbociclib** +Inibitore dell'aromatasi, **ribociclib**+Inibitore dell'aromatasi, **abemaciclib**+Inibitore dell'aromatasi (innovatività condizionata), **ribociclib**+fulvestrant (innovatività piena).

**Raccomandazione:** "Nelle pazienti in postmenopausa con tumore mammario RO positivo/HER2 negativo, in stadio localmente avanzato o metastatico, non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva **dopo oltre 12 mesi** dalla fine della endocrinoterapia adiuvante, un inibitore delle chinasi ciclina dipendente (CDK4/6), **palbociclib, ribociclib o abemaciclib** in associazione a un **inibitore dell'aromatasi** oppure **ribociclib in associazione a fulvestrant, deve essere utilizzato**".

Per ogni trattamento è stata formulata una raccomandazione **POSITIVA FORTE**, sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Figura 1.** Scenario 1: flow chart per la definizione del posto in terapia degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendente CDK4/6 (palbociclib o ribociclib o abemaciclib) in pazienti naïve per endocrinoterapia in malattia metastatica oppure in recidiva tardiva (post-menopausa).



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

Relativamente allo scenario 1, poiché alle associazioni fra inibitori delle chinasi ciclino-dipendente CDK4/6 (palbociclib o ribociclib o abemaciclib) e inibitori dell'aromatasi è stata attribuita una raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, **a parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

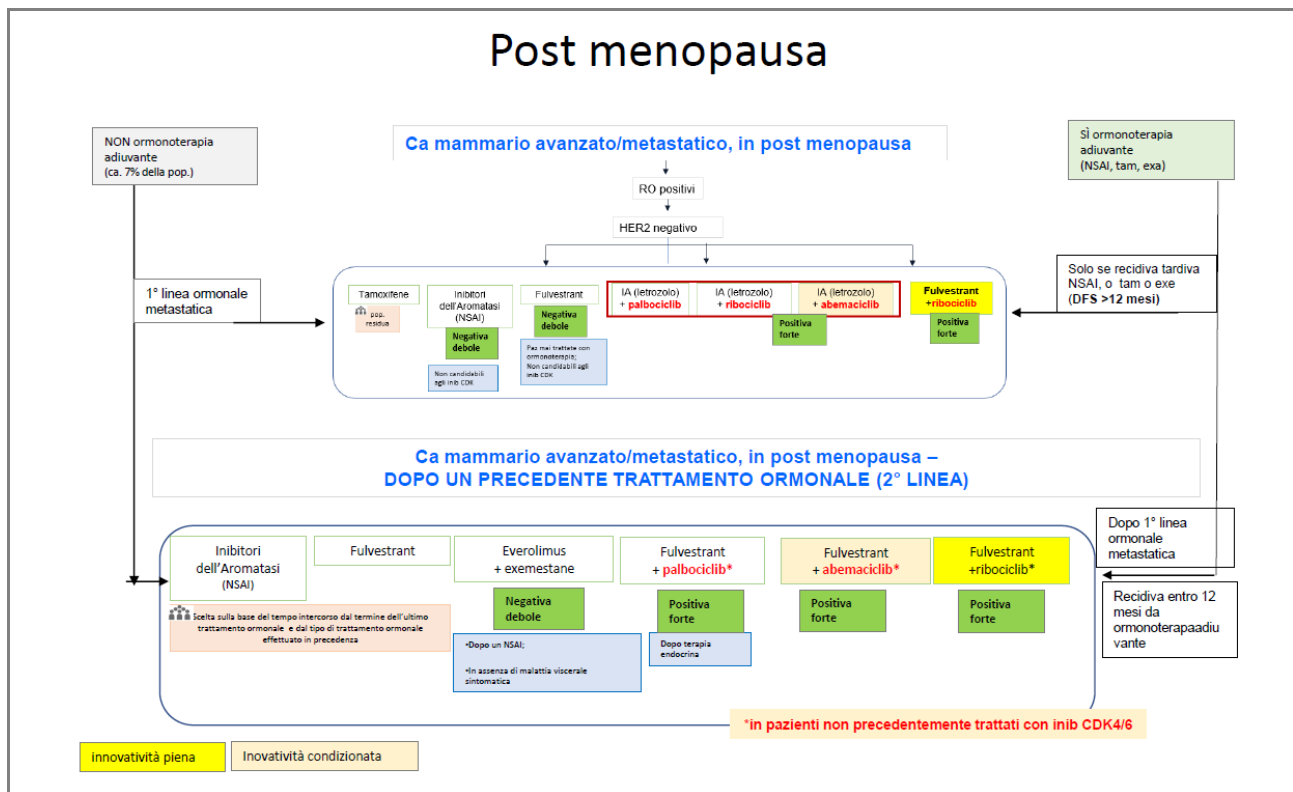
**Scenario 2: Pazienti pretrattate con endocrinoterapia in malattia metastatica o in recidiva precoce (post-menopausa)**

**Trattamenti:** **palbociclib**+fulvestrant, **ribociclib**+fulvestrant (innovatività piena), **abemaciclib**+fulvestrant: (innovatività condizionata).

**Raccomandazione:** “Nelle pazienti in postmenopausa con tumore mammario RO positivo/HER2 negativo, in stadio localmente avanzato o metastatico, dopo endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva **entro 12 mesi** dalla fine della endocrinoterapia adiuvante, un inibitore delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6), **palbociclib, ribociclib o abemaciclib**, in associazione a **fulvestrant** deve essere utilizzato”.

Per ogni trattamento è stata formulata una raccomandazione **POSITIVA FORTE**, sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Figura 2.** Scenario 2: flow chart per la definizione del posto in terapia degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendente CDK4/6 (palbociclib o ribociclib o abemaciclib) in pazienti pretrattate con endocrinoterapia in malattia metastatica o in recidiva precoce (post-menopausa).



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

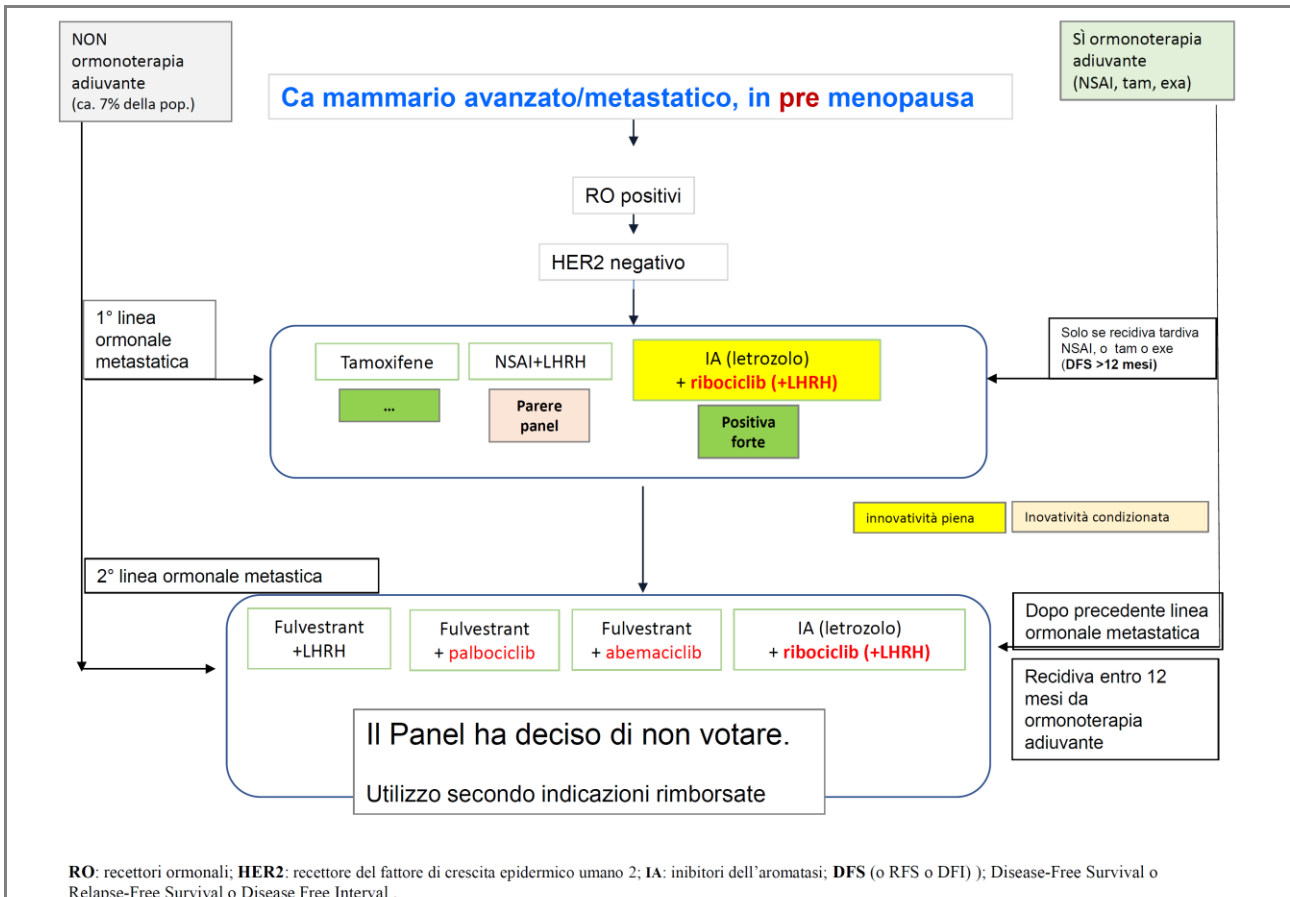
**Scenario 3: Pazienti naïve per endocrinoterapia in malattia metastatica o in recidiva tardiva (pre-menopausa)**

**Trattamento:** **ribociclib**+Inibitore dell'aromatasi + agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (**LHRH**) (innovatività piena)

**Raccomandazione:** “Nelle pazienti in premenopausa con tumore mammario RO positivo/HER2 negativo, in stadio localmente avanzato o metastatico, non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva **dopo oltre 12 mesi** dalla fine della endocrinoterapia adiuvante, **ribociclib** in associazione a un **inibitore dell'aromatasi** e ad un **agonista** dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (**LHRH**), deve essere utilizzato.

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

**Figura 3.** Scenario 3: flow chart per la definizione del posto in terapia di ribociclib+inibitore dell'aromatasi+agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) in pazienti naive per endocrinoterapia in malattia metastatica o in recidiva tardiva.



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

Rispetto allo scenario 3, per le pazienti in premenopausa pretrattate con endocrinoterapia in malattia metastatica o in recidiva **entro 12 mesi** dalla fine della endocrinoterapia adiuvante il Panel ha deciso di non formulare raccomandazioni in quanto le prove di efficacia a supporto di tale indicazione derivano esclusivamente da piccoli sottogruppi degli studi registrativi utilizzati per le altre indicazioni in cui prevalgono le pazienti in post menopausa. In tal caso, l'utilizzo sarà regolato dalle indicazioni rimborsate.

**Indicatore di uso atteso:** in via di definizione per tutti gli scenari.