

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 13861 del 11/08/2020 BOLOGNA

Proposta: DPG/2020/14027 del 05/08/2020

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO GIUGNO 2020 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: LUCA BARBIERI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Luca Barbieri

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

- n. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 10744 del 24/06/2020 "proroga della commissione regionale del farmaco, già nominata con propria determinazione n. 4187 del 28 marzo 2018, fino alla nomina della nuova commissione e comunque non oltre il 31 dicembre 2020" con la quale la Commissione in carica è stata prorogata fino a nomina della nuova e comunque non oltre il 31 dicembre 2020;
- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 11195 del 01/07/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 21 maggio 2020;
- il 25 giugno 2020 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i

componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

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

Richiamati:

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

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

Luca Barbieri

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 25 GIUGNO 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

A16AA07 METRELEPTINA - sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: endocrinologo, pediatra), Scheda di prescrizione ospedaliera cartacea AIFA, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: "in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età ≥ 2 anni".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per metreleptina nell'uso "in aggiunta alla dieta, come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età ≥ 2 anni", indicazione per la quale il farmaco ha ottenuto la rimborsabilità SSN ed il riconoscimento della innovatività condizionata da parte di AIFA (GU n. 72 del 19.03.2020), ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

La prescrizione da parte dell'unico Centro regionale per la diagnosi, trattamento e follow up della lipodistrofia generalizzata (UOC Endocrinologia della AOU di Bologna) deve avvenire mediante la "Scheda di prescrizione ospedaliera del medicinale Myalepta® (metreleptina)" definita da AIFA, che definisce anche i criteri per la prosecuzione del trattamento a fronte di un beneficio clinico determinato sulla base della riduzione dei livelli di HbA_{1c} (di almeno l'1%) e/o della trigliceridemia a digiuno (di almeno il 30%) alle tempistiche predefinite per la rivalutazione del paziente in corso di terapia (6-12 mesi).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La lipodistrofia (LD) generalizzata è un gruppo di malattie ultrarare (prevalenza $< 0,15/10.000$ persone) su base genetica (sindrome di Berardinelli-Seip) o acquisita (es. su base autoimmune) in cui si verifica una perdita generalizzata di tessuto adiposo. La patologia è caratterizzata da bassi livelli di leptina che hanno come conseguenza la compromissione della capacità di regolare l'appetito e l'utilizzo/immagazzinamento sotto forma di riserve energetiche di lipidi e glucidi.

I pazienti sviluppano in concomitanza alterazioni metaboliche quali ipertrigliceridemia ed insulino-resistenza/diabete che sono a loro volta responsabili delle comorbidità associate alla LD, quali aterosclerosi, steatosi epatica, pancreatiti e della ridotta aspettativa di vita.

Metreleptina è una leptina ricombinante, somministrabile per via sottocutanea ad orari fissi quotidianamente, sulla base del peso corporeo e previa ricostituzione con volumi predefiniti di acqua p.p.i. L'efficacia del farmaco è stata valutata nell'ambito di uno studio promosso dall'NIH, non comparativo in cui il farmaco ha ridotto a 12 mesi i livelli di HbA_{1c} del 2% circa e dei trigliceridi a digiuno del 32% circa.

Nello stesso studio la percentuale di pazienti che a 12 mesi raggiungeva il target prestabilito per la HbA_{1c} e per la trigliceridemia a digiuno rappresentava il principale esito secondario, raggiunto dal 55% dei pazienti.

Non sono stati valutati, pur essendo lo studio durato 14 anni, endpoint clinicamente rilevanti quali la riduzione delle complicanze vascolari e la mortalità.

Il farmaco è accompagnato da un articolato programma di minimizzazione del rischio che prevede rivalutazioni periodiche del trattamento per verificare compliance e tecnica di somministrazione.

E', inoltre, previsto che nel postmarketing venga posta particolare attenzione rispetto alla sicurezza, soprattutto ad eventi avversi quali pancreatiti, ipoglicemie e casi di linfoma a cellule T che sono stati osservati nel 3% almeno dei pazienti trattati nel corso dello studio e rispetto ai quali le Autorità regolatorie hanno richiesto una sorveglianza attiva durante l'utilizzo del farmaco nella pratica clinica.

RECEPIMENTO DELLA NOTA AIFA N. 97 RELATIVA ALLA PRESCRIZIONE DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO/DOAC E AVK) NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV).**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF recepisce la Nota AIFA n. 97 sull'uso degli anticoagulanti orali (NAO/DOAC e AVK) nei pazienti con FANV.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella G.U. n. 152 del 17 giugno 2020 è stata pubblicata la determina di adozione della Nota AIFA 97 relativa alla prescrizione degli anticoagulanti orali (NAO/DOAC e AVK) nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV).

La Nota si prefigge di migliorare la competenza e l'appropriatezza gestionale e terapeutica da parte di tutti i prescrittori coinvolti. Pertanto vengono fornite una guida alla prescrizione ed indicazioni pratiche sulla scelta del farmaco, sulla modalità di somministrazione, sulla gestione della terapia anticoagulante, anche in riferimento a procedure diagnostiche ed interventi chirurgici, e sul follow up.

Inoltre, ha la finalità di agevolare il percorso di presa in carico dei pazienti con FANV sia per il rinnovo delle prescrizioni degli anticoagulanti che per la valutazione ex novo in caso di inizio della terapia da parte degli specialisti convenzionati col SSN e dei MMG, ampliando la prescrizione di una classe terapeutica che finora è stata prescrivibile solo da parte dello specialista per rispondere alle criticità legate al contingentamento degli accessi agli ambulatori specialistici determinata dall'emergenza COVID-19.

La Nota ha attualmente una validità di 120 giorni.

Il testo della Nota ed i relativi allegati sono disponibili sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-97>

Al fine di favorire una completa e corretta informazione dei pazienti e degli operatori sanitari, il 26 giugno 2020 AIFA ha pubblicato precisazioni relative alle modalità prescrittive dei farmaci della Nota (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-97-restano-per-ora-i-piani-terapeutici-saranno-presto-informatizzate-le-nuove-schede-di-prescrizione>).

In particolare nel comunicato AIFA ha precisato che:

- la Nota 97 introduce regole specifiche e raccomandazioni per il medico rispetto alla prescrizione e all'uso appropriato di tutti i farmaci anticoagulanti orali, dagli inibitori della vitamina K, fino agli inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (cosiddetti NAO/DOAC);
- la Nota 97 non abroga l'obbligo di compilazione dei PT informatizzati attualmente disponibili sulla piattaforma AIFA da parte dei medici specialisti autorizzati, ma, in questa fase di emergenza, consente anche al medico di medicina generale e a tutti i medici specialisti del SSN il rinnovo dei piani terapeutici già in uso o la prescrizione di nuovi trattamenti attraverso la compilazione di una "Scheda di valutazione, prescrizione e follow-up della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FANV" (Allegato 1 alla Nota 97) attualmente in formato cartaceo;
- seguirà l'informatizzazione della Scheda al fine di continuare a garantire l'accesso a questa importante categoria di medicinali con una modalità controllata e sicura, un adeguato follow-up dei pazienti e un accesso omogeneo sul territorio nazionale. A quel punto la Scheda potrà diventare l'unica modalità prescrittiva di tali farmaci;
- i piani terapeutici sono comunque uno strumento importante di controllo dell'uso appropriato dei medicinali sulla base sia delle migliori evidenze disponibili, che delle disposizioni regolatorie. Ciò è tanto più vero nel caso di medicinali rilevanti sul piano terapeutico, ma anche dal punto di vista economico, laddove un uso inappropriato comporterebbe una sottrazione di risorse e/o un utilizzo complessivamente inefficiente delle risorse pubbliche.

BO2BX06 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 ha valutato l'estensione delle indicazioni di emicizumab nella 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 nella riunione del 21 maggio us.

Nel deciderne l'inserimento in PTR la Commissione ha 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 rispetto ai concentrati di FVIII in tale ambito.

La CRF approva le seguenti indicazioni rispetto alla profilassi nei pazienti con emofilia A grave in assenza di inibitori del FVIII, in accordo con quanto condiviso con i Centri della Rete MEC.

In particolare, la profilassi con i concentrati di FVIII rimane la strategia di scelta nei pazienti con emofilia A grave.

In attesa di maggiori dati di utilizzo real-world e a lungo termine, emicizumab può essere considerato nei pazienti con emofilia A grave, candidati alla profilassi:

- in cui la somministrazione ev di concentrati di FVIII non può essere attuata per problemi di accesso venoso *oppure*
- in cui vi siano persistenti difficoltà di gestione della profilassi con concentrati e.v. (es. impossibilità di terapia domiciliare, ridotta aderenza o altre condizioni che non rendano praticabile il trattamento ev)

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA:

-L01XC05 GEMTUZUMAB OZOGAMICIN – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in combinazione a terapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33-positiva de novo, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA)".

-L01XE39 MIDOSTAURINA – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: ematologo, oncologo), REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA per l'indicazione sotto riportata:

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva",

la terapia di mantenimento con Midostaurina come agente singolo per i pazienti in risposta completa non è a carico SSN.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per gemtuzumab ozogamicin per l'uso "in combinazione a terapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33-positiva de novo, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA)", ha espresso parere favorevole al suo inserimento 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:

Farmaci per la Leucemia Mieloide Acuta (LMA) - Setting 1: Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi
Trattamento: gemtuzumab ozogamicin+ chemioterapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC)

Raccomandazione:

 “Nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) **CD33-positiva** de novo, precedentemente non trattata, **gemtuzumab ozogamicin** in combinazione a terapia con **daunorubicina (DNR)** e **citarabina (AraC)** **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

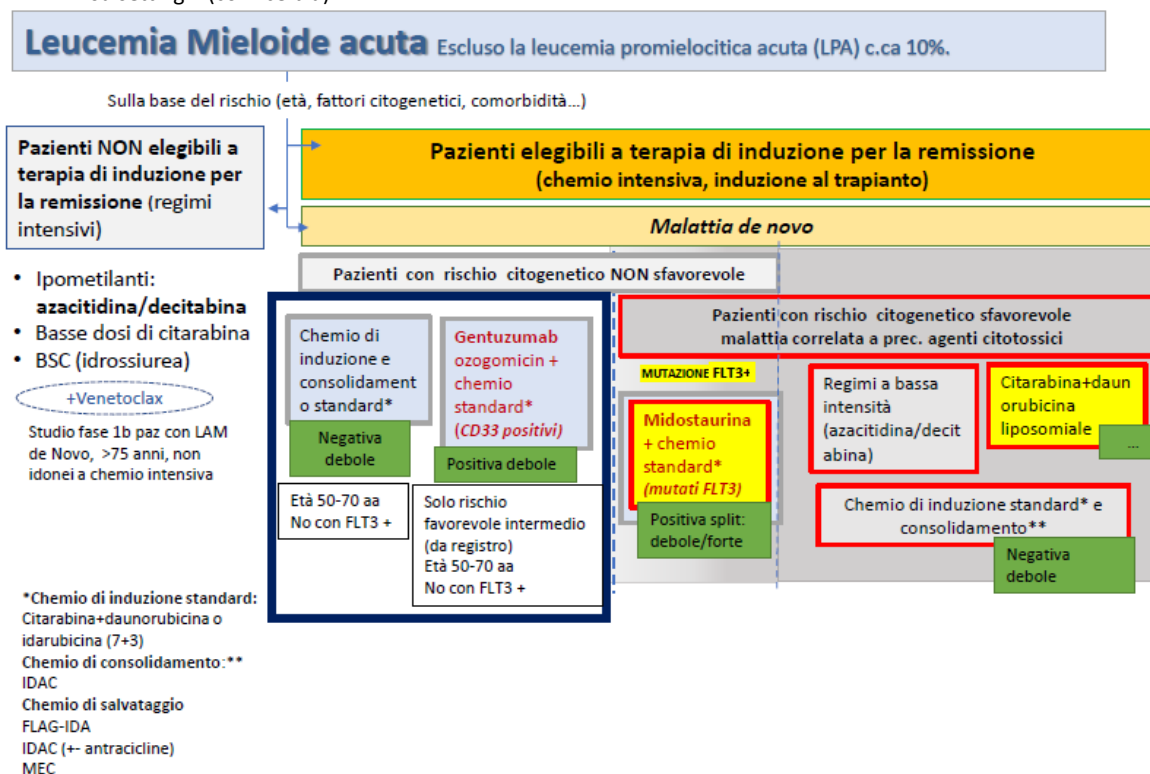
 Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Rispetto allo stesso setting la CRF ha, inoltre, approvato la seguente raccomandazione elaborata dal gruppo GReFO rispetto alla chemioterapia con daunorubicina e citarabina:
Trattamento: chemioterapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC)

Raccomandazione:

 “Nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33-positiva de novo, precedentemente non trattata, la terapia con **daunorubicina (DNR)** e **citarabina (AraC)** **NON dovrebbe** essere utilizzata (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 **FAVOREVOLE-INCERTO**.

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) - focus su setting 1 (cornice blu)

 Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.
 Farmaci su fondo giallo: innovatività piena

Sono state inoltre formulate dal Panel le raccomandazioni relative al trattamento con midostaurina, già inserita in PTR con Det. 19842 del 28/11/2018 per il:

Setting 2: Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva

Trattamento: midostaurina + chemioterapia standard di induzione e di consolidamento

Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva, **midostaurina** in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi **deve/potrebbe essere** utilizzata”.

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

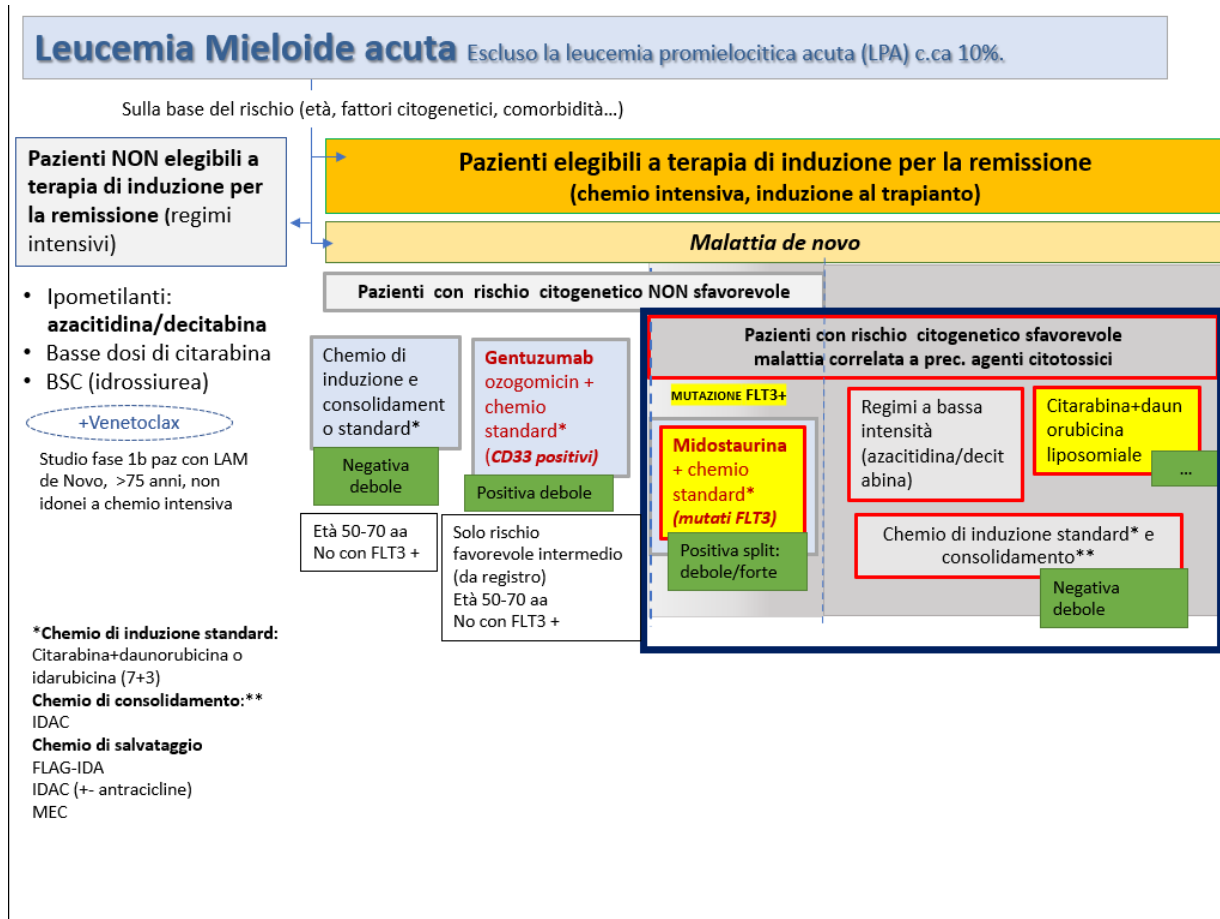
Trattamento: chemioterapia standard di induzione e di consolidamento

Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva, la chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi **NON dovrebbe essere utilizzata** (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 **FAVOREVOLE-INCERTO**.

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA)- focus su setting 2 (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. *Farmaci su fondo giallo: innovatività piena*

L01XC07 BEVACIZUMAB BIOSIMILARE (MVASI[®], ZIRABEV[®]) – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE:

Mvasi[®] e Zirabev[®]: “in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

in associazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico.

in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o ricorrente, con istologia a predominanza non squamocellulare.

in associazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico”.

solo Mvasi[®]: “in associazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio IIIB, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO)) in pazienti adulte.

in associazione con carboplatino e gemcitabina o in combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulte con prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario platino-sensibili che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del fattore di crescita dell’endotelio vascolare o altri agenti mirati al recettore VEGF”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per i due biosimilari di bevacizumab Mvasi[®] e Zirabev[®] esprime parere favorevole al loro inserimento in PTR.

L01XC15 OBINUTUZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena”.

L01XE27 IBRUTINIB – os, RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.**INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

“ibrutinib in monoterapia (o in combinazione con obinutuzumab*) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata”.

“Ibrutinib in monoterapia (o in associazione a bendamustina e rituximab (BR)*) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente”.

*parte di indicazione non rimborsata in Italia

L01XX52 VENETOCLAX – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA POTENZIALE.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.

In monoterapia è indicato per il trattamento della CLL:

- in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure
- in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, approva le raccomandazioni elaborate ed aggiornate dal gruppo GReFO sui farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica, nei diversi setting considerati, precedentemente inseriti in PTR. L'utilizzo dei farmaci dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, che vengono di seguito riportate:

Setting 1: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea in presenza di mutazione Tp53 o delezione 17p

Trattamento: Ibrutinib (monoterapia)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **ibrutinib in monoterapia deve essere utilizzato**”.

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

Trattamento: Venetoclax monoterapia

Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica [LLC] in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, *non idonei a ibrutinib*, **venetoclax** in monoterapia **deve/potrebbe** essere utilizzato”.

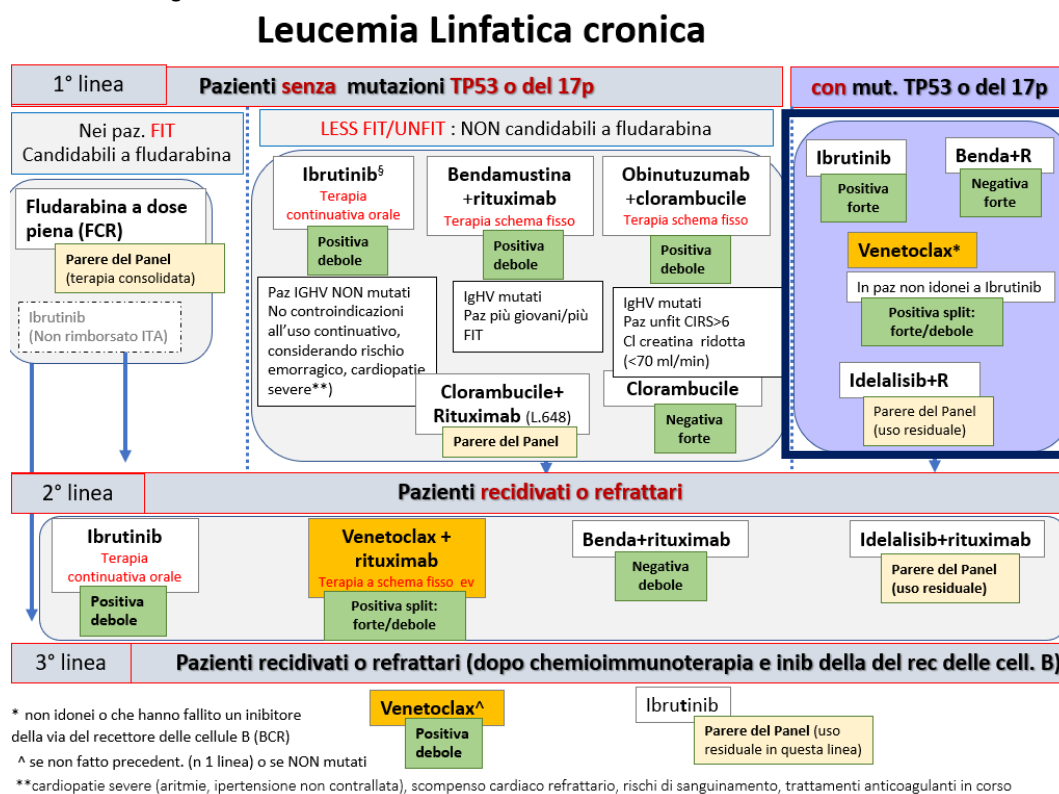
Raccomandazione **POSITIVA SPLIT: FORTE/DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: Bendamustina +Rituximab
Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **Bendamustina +Rituximab NON deve essere utilizzato**”.

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

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia Linfatica cronica (LLC) - Focus su setting 1



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. *Farmaci su fondo arancio: innovatività potenziale*

Setting 2: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea in assenza di mutazioneTp53 o delezione 17p- pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)

Trattamento: ibrutinib in monoterapia*
Raccomandazione:

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **ibrutinib 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**.

*ibrutinib non è rimborsato nei pazienti candidabili alla terapia a base di fludarabina pur avendo l'indicazione registrata.

Trattamento: Obinutuzumab + clorambucile
Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **Obinutuzumab in associazione a clorambucile 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: Bendamustina+rituximab

Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza della delezione 17p o della mutazione *TP53*, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **Bendamustina+Rituximab 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**

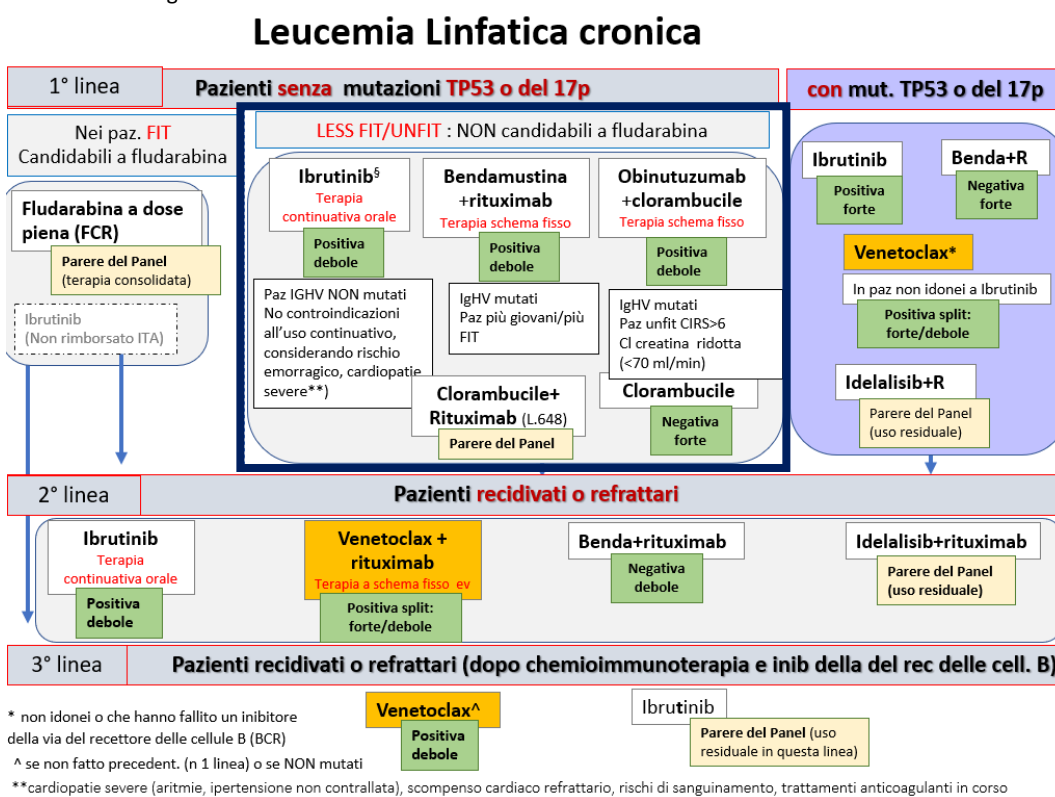
Trattamento: clorambucile

Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza della delezione 17p o della essere mutazione *TP53*, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **clorambucile NON deve utilizzato**”.

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

Figura 3. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia Linfatica cronica (LLC) - Focus su setting 2



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. *Farmaci su fondo arancio: innovatività potenziale*

Setting 3: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 2° Linea di terapia
Trattamento: Ibrutinib in monoterapia
Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **Ibrutinib in monoterapia**, in seconda linea, **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 linfocitica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **Venetoclax+rituximab**, in seconda linea, **deve/potrebbe** essere utilizzato”.

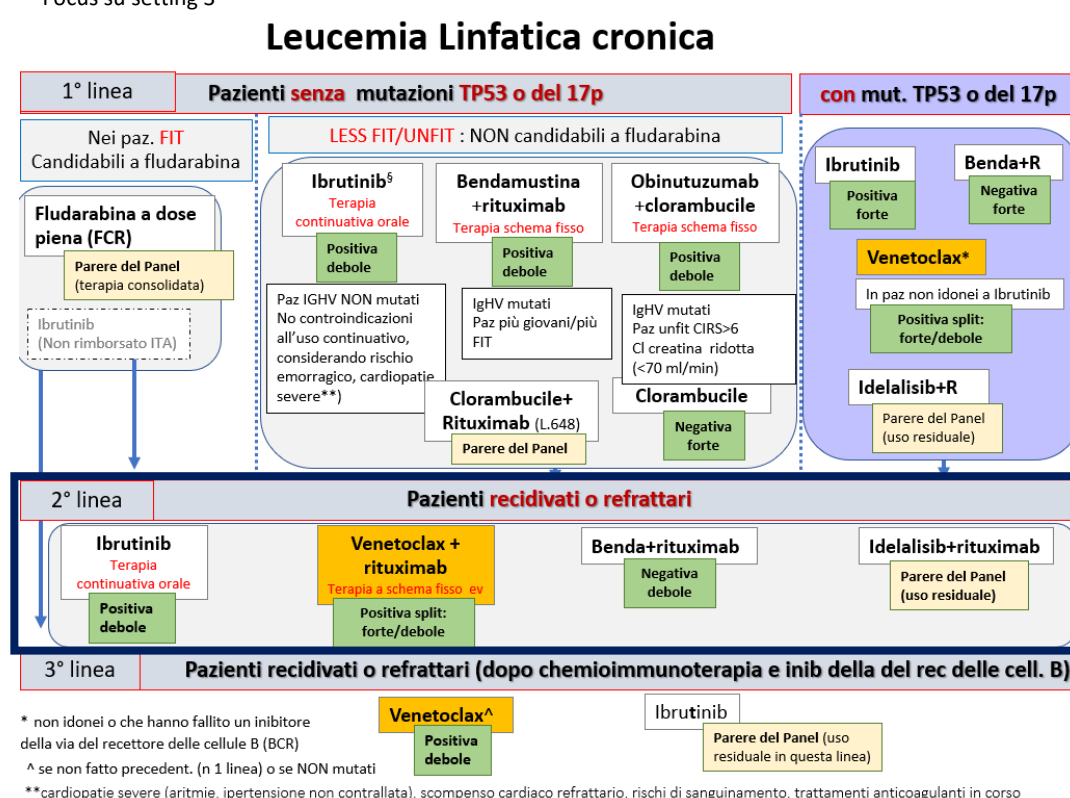
Raccomandazione **POSITIVA SPLIT: FORTE/DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: Bendamustina +rituximab
Raccomandazione:

Nei pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **Bendamustina+rituximab**, in seconda linea, **NON dovrebbe essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

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

Figura 4. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia Linfatica cronica (LLC) - Focus su setting 3



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Farmaci su fondo arancio: innovatività potenziale

N07XX15 INOTERSEN – sc, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: internista, neurologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2.”.

DECISIONE DELLA CRF

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

- inserisce inotersen in Prontuario Terapeutico Regionale per l’indicazione: *“trattamento dell’amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2”*. Inotersen è qualificato da EMA come medicinale orfano ed è stato classificato da AIFA in classe H RNRL con prescrizione SSN da parte di Centri specialistici individuati dalle regioni, vincolata alla compilazione di un Registro AIFA di monitoraggio *web-based* in accordo con le condizioni di rimborsabilità, eleggibilità definite nella GU 135 del 27 maggio 2020.
- sottolinea che, considerate le diverse manifestazioni cliniche della malattia, la corretta presa in carico del paziente non può prescindere dall’individuazione di un team multidisciplinare di professionisti, comprendente obbligatoriamente neurologo, cardiologo e internista;
- ritiene che debba essere individuato un centro prescrittore/somministratore per ogni Area Vasta;
- dovrà essere convocato un Gruppo multidisciplinare che comprenda i professionisti coinvolti nella diagnosi e trattamento della hATTR per definire il posto in terapia dei tre farmaci disponibili: tafamidis, patisiran e inotersen.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR) è una malattia genetica rara, progressiva, multi sistemica, autosomica dominante, causata da mutazioni (oltre 100) a carico del gene che codifica per la TTR. La transtiretina, nella forma di tetramero, viene prodotta principalmente dagli epatociti con funzione di trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo. Le mutazioni del gene rendono instabile il tetramero di transtiretina che tende a disaggregarsi in monomeri e dimeri con la formazione di fibrille di amiloide che si depositano nei tessuti (principalmente sistema nervoso periferico e autonomo ma anche tessuto cardiaco ed intestinale) determinando disfunzioni d’organo.

Le diverse mutazioni del gene TTR danno origine a quadri clinici anche molto diversi, in termini di manifestazioni prevalenti, età d’esordio e velocità di progressione della malattia.

Due sono le forme principali della hATTR:

- amiloidosi con prevalente polineuropatia (*Familial amyloidotic polyneuropathy-FAP*) - mutazione Val30Met (early o late onset);
- amiloidosi con prevalente cardiomiopatia (*Familial Amyloidotic Cardiomyopathy -FAC*) - mutazioni T60A, L111M, I68L e V122I.

Il trattamento dell’hATTR richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, cardiologo, internista) considerato che si tratta di una malattia sistemica, con coinvolgimento di più organi/apparati.

In molti pazienti la malattia non viene diagnosticata fino a quando le anomalie sensomotoria e autonoma iniziano a compromettere la deambulazione e la neuropatia è già di grado moderato.

Nella forma cardiaca l’infiltrazione di amiloide porta all’ispessimento della parete cardiaca e a cardiomiopatia (insufficienza cardiaca per disfunzione diastolica e sistolica, nonché disturbi della conduzione e aritmie).

L’aspettativa di vita per questi pazienti è di 3-15 anni dall’insorgenza dei sintomi e dipende dal tipo di mutazione e dal quadro clinico (la sopravvivenza in media è di circa 5 anni).

L’esordio, in età adulta (in genere dopo i 40 anni), le conferisce una elevata probabilità di trasmissione e sono presenti zone endemiche in Portogallo, Francia, Svezia, UK e in Italia (Sicilia, Lazio, Puglia e Piemonte, Emilia-Romagna). La prevalenza stimata è di 1:100.000 abitanti.

Attualmente la terapia di riferimento dell'amiloidosi da transtiretina è rappresentata da farmaci stabilizzatori del tetramero di transtiretina:

- tafamidis (Vyndaquel® cpr da 20 mg; 1 cpr/die) con indicazione “*nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica*”. Classe H RRL (internista, neurologo, cardiologo - registro di monitoraggio *web-based* AIFA);
- diflunisal (FANS), farmaco di importazione in quanto NON in commercio in Italia, in uso off label.

Il trapianto di fegato (OLT) di fatto elimina la TTR mutata dalla circolazione ma non influenza la produzione epatica di TTR *wild type*, che continua a essere prodotta dal fegato trapiantato. L'OLT è efficace solo nel rallentare la progressione della malattia nei pazienti con esordio precoce (<50 anni di età), specialmente in quelli con mutazione V30M e durata della malattia breve prima del trapianto. Di conseguenza, quasi i due terzi dei pazienti con amiloidosi da hATTR non possono trarre benefici dal trapianto.

Inotersen è un oligonucleotide antisense che si lega alla catena complementare del mRNA che codifica per TTR impedendo la traduzione del DNA e quindi la produzione della transtiretina (sia mutata che Wild Type) all'interno degli epatociti e riducendone la concentrazione serica.

Nel principale studio registrativo ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo rispetto al placebo la progressione del danno neurologico a 15 mesi.

Inotersen viene somministrato per via sottocutanea, una volta alla settimana alla dose di 284 mg.