

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 13819 del 05/07/2024 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2024/14443 del 05/07/2024

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2024 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE.

**Autorità emanante:** IL RESPONSABILE - AREA GOVERNO DEL FARMACO E DEI DISPOSITIVI MEDICI

**Firmatario:** ELISA SANGIORGI in qualità di Responsabile di area di lavoro dirigenziale

**Responsabile del procedimento:** Elisa Sangiorgi

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. 5046 del 11/03/2024 "Aggiornamento della Direttiva in materia di gestione dei conflitti di interesse dei componenti di Commissioni e Gruppi di Lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici attivi all'interno della Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna"
- n. 1556 del 26/01/2023 "Nomina Componenti della Commissione Regionale del Farmaco di cui alla DGR 1540/2006 fino al 31 dicembre 2024"

Dato atto che:

- con Determinazione n. 10984 del 30/05/2024 è stato approvato l'aggiornamento del PTR in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 14 dicembre 2023 e 18 gennaio 2024;
- il 15 febbraio 2024 la CRF si è riunita nuovamente;
- 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

(<https://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 delibera di Giunta regionale n. 157 del 29 gennaio 2024, recante "Piano Integrato delle Attività e dell'Organizzazione 2024 - 2026. Approvazione";

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. 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";

- n. 2077 del 27 novembre 2023 "Nomina del Responsabile per la Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza";

- n. 2319 del 22 dicembre 2023 "Modifica degli assetti organizzativi della Giunta regionale. Provvedimenti di potenziamento per fare fronte alla ricostruzione post alluvione e indirizzi operativi";

- n. 1276 del 24 giugno 2024 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'ente e gestione del personale. Consolidamento in vigore dal 1° luglio 2024";

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 27228 del 29/12/2023 di "Proroga

incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare" con cui è stato prorogato l'incarico di dirigente dell'"Area Governo del farmaco e dei dispositivi medici";

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 duecentocinquantacinque 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.

Elisa Sangiorgi

**ALLEGATO A****DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 15 FEBBRAIO 2024 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

**B02BD15 VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5)".**

**DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 17 del 22.01.2024 è stata pubblicata la Determina di negoziazione di valoctocogene roxaparvec per il "trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5)". Il farmaco è stato classificato in classe H OSP, con prescrizione mediante Registro web based AIFA. Al farmaco è stata riconosciuta l'innovatività condizionata sulla base di:

- un bisogno terapeutico moderato
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa

Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella "Scheda di valutazione dell'innovatività. Medicinale: Roctavian® (valoctogene roxaparvec)", disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2238707/43 ROCTAVIAN scheda innovativita GRADE.pdf>.

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per valoctocogene roxaparvec e tenuto conto dei seguenti elementi:

- valoctogene roxaparvec è una terapia genica, approvata per il trattamento di pazienti adulti con emofilia A grave;
- AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità in accordo con l'indicazione approvata, senza prevedere criteri di eleggibilità al trattamento aggiuntivi;
- il farmaco non risulta in commercio, ma ne è prevista la commercializzazione per il 15.03.2024<sup>1</sup>;
- attualmente la Rete dei Centri per le malattie emorragiche congenite della Regione Emilia-Romagna è costituita da 3 Centri organizzati secondo un modello Hub and Spoke;
- occorre definire, in accordo con i tre Centri, il modello organizzativo per la somministrazione del farmaco e le modalità di individuazione, screening, trattamento e follow up dei pazienti eleggibili attualmente seguiti dai 3 Centri MEC

ha ritenuto di inserire il farmaco in PTR una volta definito il modello per la gestione della terapia.

Chiede a tal fine il supporto del Coordinamento della Rete delle Malattie rare del Settore Assistenza Ospedaliera.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Valoctocogene roxaparvec è la prima terapia genica disponibile per il trattamento dell'emofilia A grave ed anche la prima ad essere approvata per la correzione di una malattia genetica in età adulta, per la quale è disponibile una terapia sostitutiva che ha dimostrato buoni risultati clinici sul lungo termine.

Consente di trasferire al paziente la forma SQ con delezione del dominio B del fattore di coagulazione umano VIII (hFVIII-SQ). Il vettore è basato sul virus adeno-associato di sierotipo AAV5 ricombinante non replicante e contiene il cDNA del gene della forma SQ con delezione del dominio B del fattore VIII sotto il controllo di un promotore epato-specifico.

Il farmaco è prodotto in un sistema di espressione del baculovirus derivato da cellule di *Spodoptera frugiperda* (linea cellulare Sf9) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

L'hFVIII-SQ espresso sostituisce il FVIII mancante, necessario per un'emostasi efficace. Dopo l'infusione di valoctocogene roxaparvec, il DNA del vettore viene elaborato in vivo per formare transgeni episomiali a

<sup>1</sup> Il farmaco è disponibile in commercio al momento della stesura della presente Determina.

lunghezza intera che persistono come forme stabili di DNA sostenendo la produzione a lungo termine di hFVIII-SQ.

Il farmaco viene somministrato mediante una singola infusione ev alla dose raccomandata di  $6 \times 10^{13}$  genomi del vettore/kg.

Secondo quanto riportato in RCP, la terapia deve essere iniziata con la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi del sanguinamento. Deve essere somministrata in un contesto in cui siano immediatamente disponibili personale e apparecchiature per il trattamento delle reazioni correlate all'infusione e solamente a pazienti nei quali sia stata dimostrata l'assenza di anticorpi anti-AAV5 utilizzando un test convalidato.

**C10AX16 INCLISIRAN – sc, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo, neurologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:**

- in associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata”.

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN:**

- “• 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 (vedere successivamente la definizione di intolleranza) 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  $\geq 70$  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 (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di inclisiran per l'uso nel trattamento di pazienti adulti con “ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o ad una statina associata ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata della terapia in corso, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata”.

Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: cardiologo, internista, endocrinologo, neurologo), PHT.

La prescrizione a carico del SSN da parte dei Centri per le dislipidemie, già individuati per la prescrizione degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 deve avvenire attraverso il relativo Piano terapeutico web based AIFA, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia del Farmaco.

La CRF ha condiviso le considerazioni formulate dal Gruppo di lavoro farmaci cardiovascolari – farmaci per il trattamento delle dislipidemie. In particolare, inclisiran rappresenta una ulteriore opzione rispetto agli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, con i quali condivide i setting clinici di utilizzo ed i criteri di rimborsabilità SSN.

A differenza degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, attualmente per inclisiran sono disponibili prove di efficacia sulla riduzione dei livelli di LDL-colesterolo, mentre non sono disponibili i risultati di studi che ne abbiano valutato gli effetti in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e la sicurezza d'uso a lungo termine.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco aveva valutato inclisiran nella riunione del 17 novembre 2022 (si veda il relativo verbale al link: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_17-novembre-2022-approvato.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_17-novembre-2022-approvato.pdf)) ed aveva sospeso il parere rispetto all'inserimento in PTR al fine di definirne il posto in terapia rispetto agli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, avvalendosi del Gruppo di lavoro farmaci cardiovascolari – farmaci per il trattamento delle dislipidemie.

Tenuto conto del parere del Gruppo di lavoro, la CRF ha completato la valutazione di inclisiran e si è espressa rispetto al suo inserimento in PTR.

### **ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA A BASE DI GEMCITABINA**

**L01CE02 IRINOTECAN (pegilato liposomiale) – ev, H OSP.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “trattamento dell'adenocarcinoma metastatico del pancreas, in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorin (LV), in pazienti adulti in progressione dopo una terapia a base di gemcitabina”.

### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per irinotecan peghilato liposomiale (NALIRI) per “il trattamento dell'adenocarcinoma metastatico del pancreas, in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorin (LV), in pazienti adulti in progressione dopo una terapia a base di gemcitabina” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Per irinotecan peghilato liposomiale non è stata richiesta l'innovatività ad AIFA, il farmaco è classificato in classe H-OSP. Non è richiesta la compilazione del registro web based per il monitoraggio della prescrizione.

**Trattamento:** irinotecan peghilato liposomiale in associazione a 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorina (LV)

#### **Raccomandazione:**

“Nei pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas già sottoposti ad un precedente trattamento contenente gemcitabina (nel setting metastatico), irinotecan peghilato liposomiale (NALIRI) in associazione a 5FU e LV **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 **incerto-favorevole**.

#### **Nota sui pazienti che hanno precedentemente effettuato terapia con irinotecan**

La casistica di pazienti che ha precedentemente effettuato un trattamento con irinotecan è poco rappresentata nello studio registrativo, l'analisi della sopravvivenza globale (OS) per questo sottogruppo non mostra un risultato statisticamente significativo, con una stima puntuale a sfavore del trattamento in studio.

## LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

**L01EL01 IBRUTINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialist: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con venetoclax per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) precedentemente non trattata”.**

**L01EL03 ZANUBRUTINIB - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialist: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC)”.**

**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 ibrutinib in associazione a venetoclax per il “trattamento di pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC) precedentemente non trattata” e per la nuova indicazione di zanubrutinib per il “trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC)”, ed ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR delle nuove indicazioni dei farmaci. La Commissione ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

Per le due nuove indicazioni dei farmaci considerati non è stato richiesto il riconoscimento dell’innovatività terapeutica. Ibrutinib in associazione a venetoclax e zanubrutinib sono classificati in classe H-Rnrl (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo). La prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (ibrutinib in associazione a veneteoclax: GU n.34 del 10-02-2024; zanubrutinib: GU n.252 del 27/10/2023)

**Setting: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea di terapia – con o senza mutazione TP53 o delezione 17p**

**Trattamento:** ibrutinib+ venetoclax (nuova raccomandazione)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non pretrattata, con o senza delezione 17p o mutazione TP53, l’associazione di ibrutinib con venetoclax 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-INCERTO**.

**Trattamento:** venetoclax+ obinutuzumab

**Raccomandazione:**

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), **con o senza delezione 17p o mutazione TP53, venetoclax in associazione a obinutuzumab**, 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 **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** zanubrutinib (nuova raccomandazione)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), **non pretrattata, con o senza del 17p/mutazione TP53, zanubrutinib 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:** ibrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione *TP53*, **ibrutinib in monoterapia**, 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 **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** acalabrutinib in pazienti **senza** delezione 17p o mutazione *TP53*,

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), **senza** delezione 17p o mutazione *TP53*, **acalabrutinib in monoterapia**, 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 **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** acalabrutinib in pazienti **con** delezione 17p o mutazione *TP53*,

**Raccomandazione:**

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

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

**Nota del Panel:** i 3 inibitori della tirosin kinasi di Bruton (BTK-i), ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib, presentano un profilo di tollerabilità diverso per cui, in assenza di confronti diretti in prima linea, il panel non ritiene al momento applicabile il criterio di scelta secondo il costo-opportunità.

**Trattamento:** obinutuzumab + clorambucile

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica 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 deve essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

**Trattamento:** clorambucile

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o della mutazione *TP53*, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, clorambucile, in prima linea di terapia, **NON deve essere utilizzato**”

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

**Trattamento:** bendamustina+rituximab

**Parere del Panel**

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione *TP53*, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, il panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina+rituximab** possa essere considerato residuale.

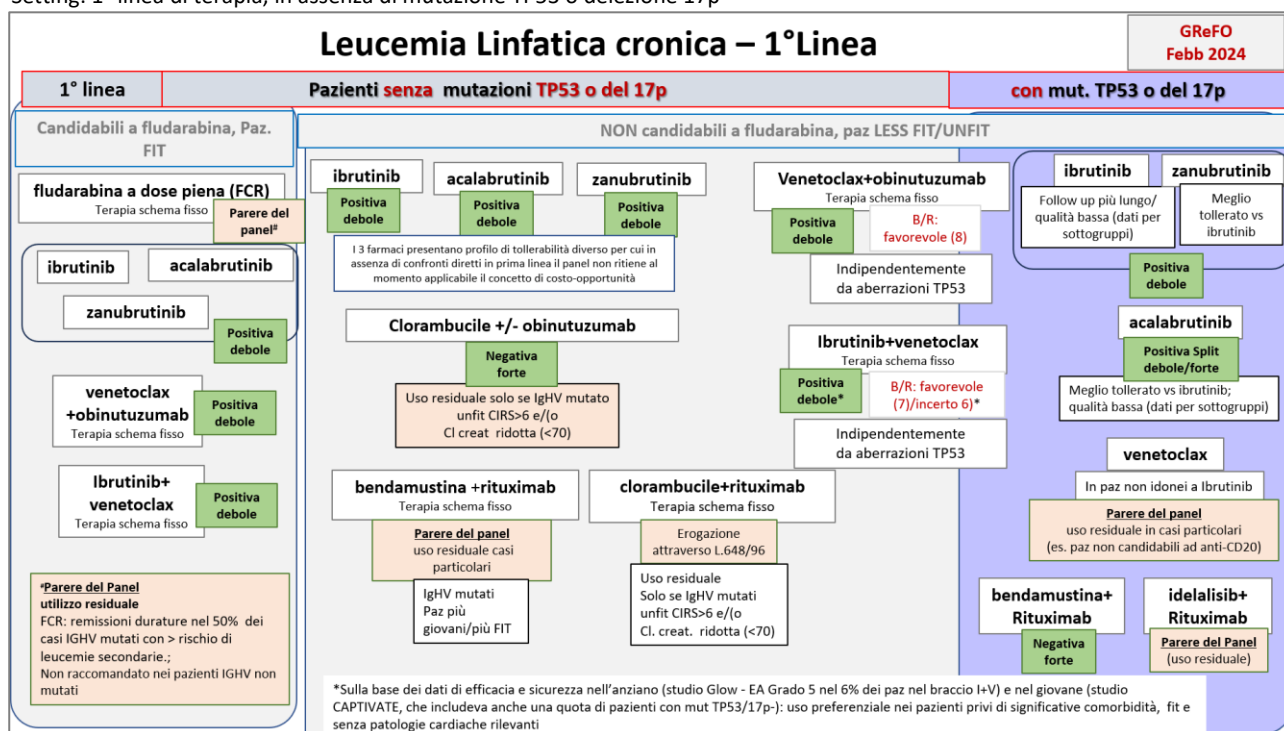
**Parere del Panel:** clorambucile rituximab (erogabile attraverso L.648/96)

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, il panel concorda che l'utilizzo di **clorambucile+rituximab** possa essere considerato residuale, per i pazienti IgHV mutati e UNFIT (CIRS>6 o clearance della creatinina ridotta (<70 ml/min)

**Parere del Panel sui trattamenti per i pazienti FIT, candidabili a terapia con FCR (fludarabina, ciclofosfamide, rituximab)**

L'utilizzo di FCR è da considerarsi residuale: la terapia con FCR induce remissioni durature nel 50% dei casi dei pazienti IGHV mutati con un maggior rischio di leucemie secondarie; la terapia con FCR non è raccomandata nei pazienti IGHV NON mutati.

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



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

**Trattamento: zanubrutinib (nuova raccomandazione)**

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **zanubrutinib** 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: 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**.

**Accordo del Panel su Costo/Opportunità (fra i trattamenti: zanubrutinib e acalabrutinib)**

Poiché ai nuovi inibitori della BTK, zanubrutinib e acalabrutinib, per il trattamento della leucemia linfocitica cronica in seconda linea e successive, è stata attribuita la stessa 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**.

**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 in associazione a 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:** venetoclax monoterapia ( $\geq 3^{\circ}$ Linea)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, **venetoclax 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:** bendamustina +rituximab

**Parere del Panel:**

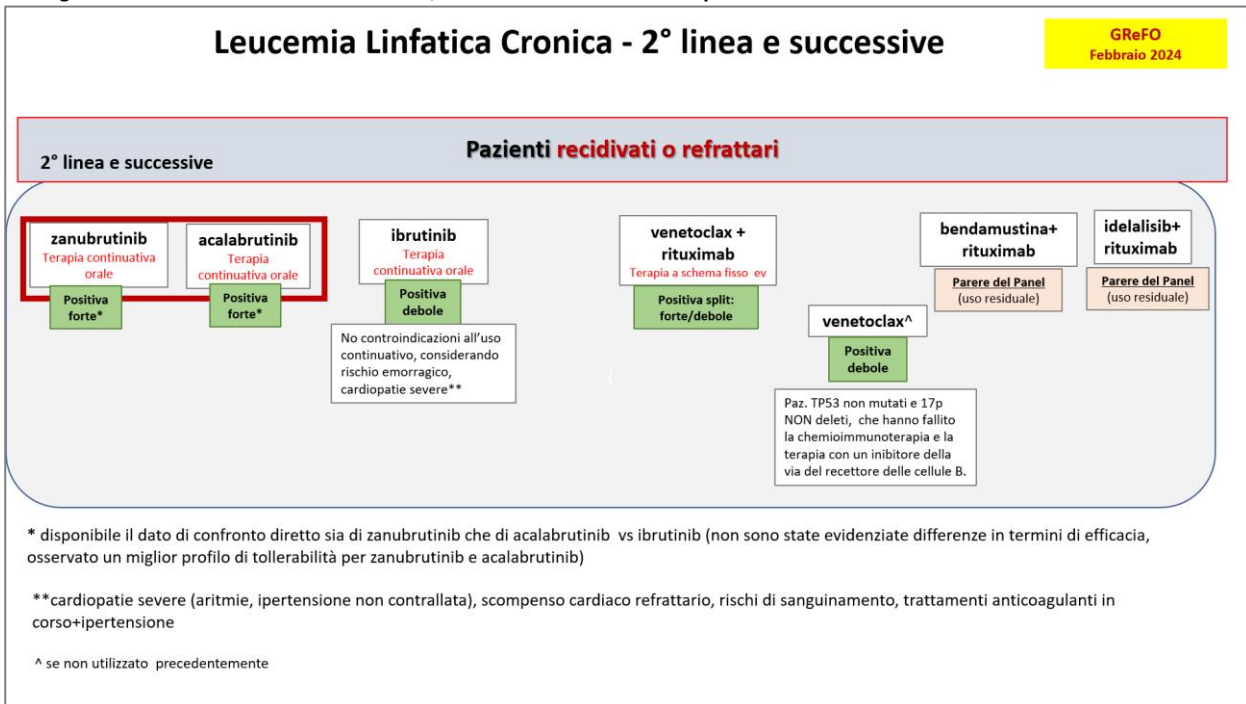
“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina in associazione a rituximab** possa essere considerato residuale”.

**Trattamento:** idelalisib +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 idelalisib in associazione a rituximab possa essere considerato residuale”.

**Figura 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica-  
Setting: leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria- **2° Linea di terapia e successive**



### LINFOMA DELLA ZONA MARGINALE DOPO ALMENO UNA TERAPIA A BASE DI ANTICORPI ANTI-CD20

**L01EL03 ZANUBRUTINIB - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialist: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi antiCD20".**

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per zanubrutinib per il "trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata di zanubrutinib ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Zanubrutinib è classificato H RNRL, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (G.U. n. 252 del 27.10.2023).

All'indicazione considerata non è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività richiesta dalla Ditta. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell'innovatività di zanubrutinib, pubblicata sul sito di AIFA al link: [10\\_BRUKINSA\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/10_BRUKINSA_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

**Trattamento:** zanubrutinib

**Raccomandazione:**

"Nei pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto **almeno una precedente terapia** a base di anticorpi **anti-CD20**, zanubrutinib **potrebbe 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**.

**TUMORE DELLA MAMMELLA AVANZATO- HER2 POSITIVO. DOPO PRECEDENTE TERAPIA A BASE DI ANTI-HER2**

**L01FD04 TRASTUZUMAB DERUXTECAN – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.**

**INSERIMENTO IN PTR DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL PANEL GReFO PER L'INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN GIA' INSERITA IN PTR: "trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione".**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trastuzumab deruxtecan per "il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione" ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, estese ai farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Il farmaco innovativo, trastuzumab deruxtecan, era stato inserito in PTR nella riunione della CRF del 13 luglio 2023 con Determina di aggiornamento del PTR n. 19183 del 13.09.2023, 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 nelle more dell'elaborazione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO.

Trastuzumab deruxtecan è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Con determina n. 452/2023 pubblicata in GU n.153 del 03.07.2023, al farmaco è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/13\\_ENHERTU\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/13_ENHERTU_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

**Trattamento:** trastuzumab deruxtecan

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione, **trastuzumab deruxtecan deve essere utilizzato**".

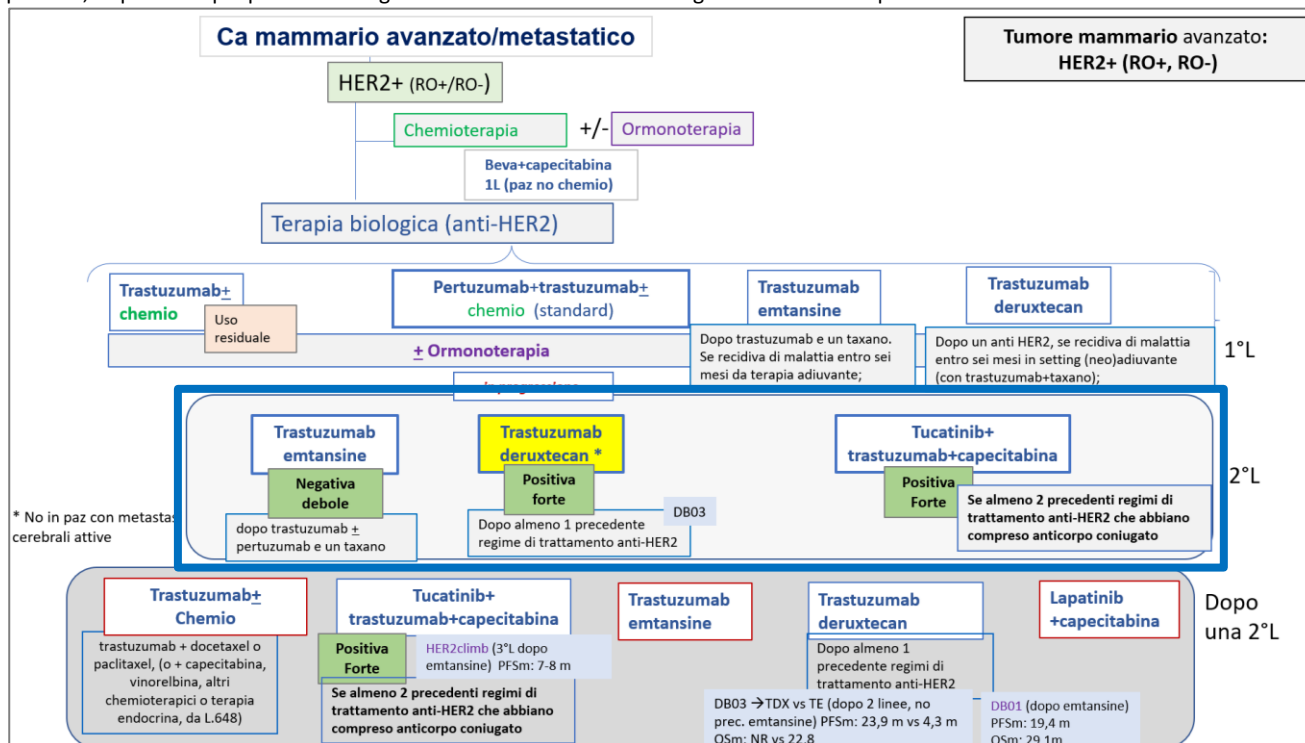
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

**Trattamento:** trastuzumab emtansine

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione, **trastuzumab emtansine 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 **favorevole**.

**Figura 3.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore della mammella avanzato, HER2 positivo, dopo uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2. Fondo giallo: innovatività piena.



### TUMORE DELLA MAMMELLA AVANZATO- HER2 LOW- DOPO PRECEDENTE TERAPIA CHEMIOTERAPIA

**L01FD04 TRASTUZUMAB DERUXTECAN – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante”.

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trastuzumab deruxtecan per “il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella *HER2-low* non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di trastuzumab deruxtecan ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Trastuzumab deruxtecan è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Con determina n. 760/2023, pubblicata in G.U. n. 296 del 20.12.2023 a trastuzumab deruxtecan è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/14\\_ENHERTU\\_cancro\\_mammella\\_HER-low\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/14_ENHERTU_cancro_mammella_HER-low_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

**Trattamento:** trastuzumab deruxtecan (popolazione **pazienti HER2 low**, recettori ormonali positivi- **RO pos.**)

**Raccomandazione:**

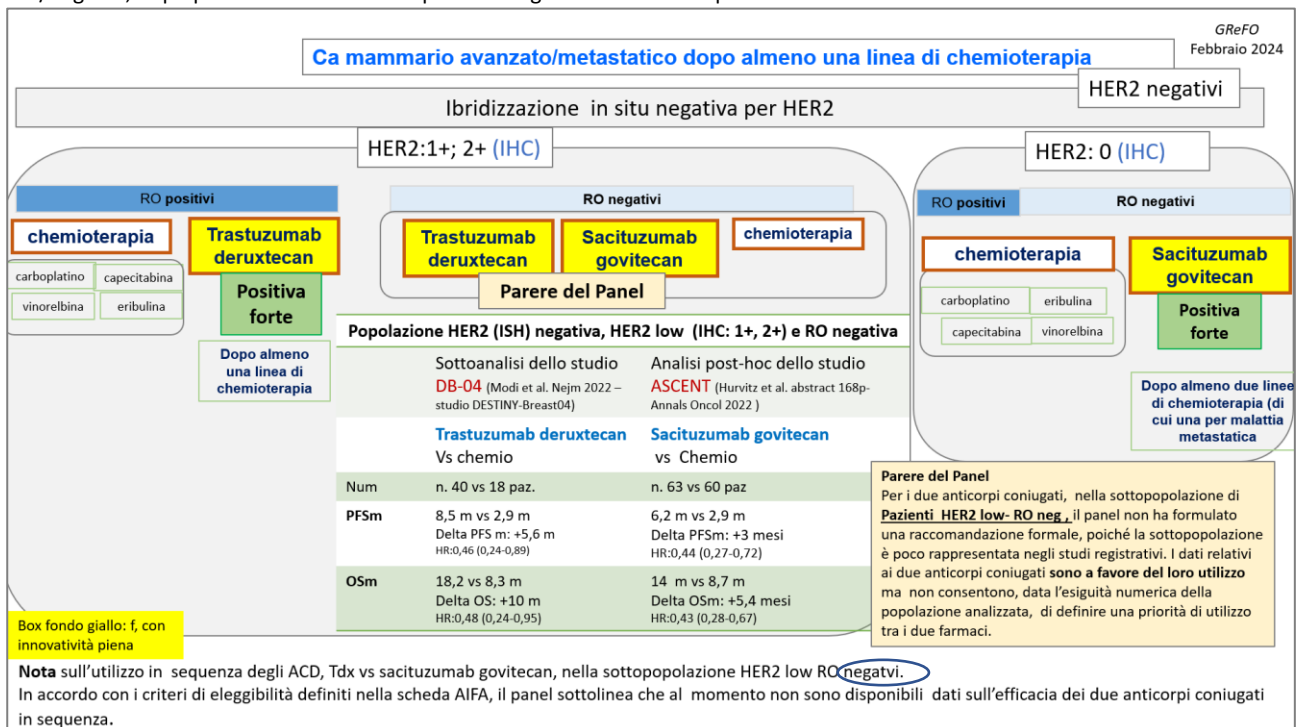
“Nei pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, *con RO positivi*, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante **trastuzumab deruxtecan**, **deve essere utilizzato** “

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

**Trattamento:** trastuzumab deruxtecan (pop. HER2 low- recettori ormonali **negativi - RO neg**)

**Parere del Panel:** Per la popolazione considerata sono disponibili due anticorpi coniugati: trastuzumab deruxtecan e sacituzumab govitecan. Per i due anticorpi coniugati, trastuzumab deruxtecan e sacituzumab govitecan, indicati nella sottopopolazione di Pazienti HER2 low- RO neg, il panel non ha formulato una raccomandazione formale, poiché la sottopopolazione è poco rappresentata negli studi registrativi. I dati relativi ai due anticorpi coniugati sono a favore del loro utilizzo ma non consentono, data l'esiguità numerica della popolazione analizzata, di definire una priorità di utilizzo tra i due farmaci.

**Figura 4.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore della mammella avanzato, HER2 low/negativi, dopo precedente chemioterapia. Fondo giallo: innovatività piena.



**TUMORE DELL'ENDOMETRIO AVANZATO O RICORRENTE, DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UNA TERAPIA CONTENENTE PLATINO****L01FF02 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.****NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

“in associazione a lenvatinib, nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia”. È riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

“in monoterapia nel trattamento dei seguenti tumori MSI-H o dMMR negli adulti: carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia”.

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pembrolizumab:

- in associazione a lenvatinib per il “trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia”;
- in monoterapia per il “trattamento nei pazienti adulti con carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente con tumori MSI-H (*microsatellite instability-high*) o dMMR (*mismatch repair deficient*), con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino, in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia”

ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle nuove indicazioni di pembrolizumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, estese ai farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP. La prescrizione di pembrolizumab per le due indicazioni deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Con determina AIFA pubblicata in GU n.166 del 18-07-2023, all' indicazione di pembrolizumab in associazione a lenvatinib è stata riconosciuta l'innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività: [33 KEYTRUDA\\_17011\\_scheda\\_Innovativita\\_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/33_KEYTRUDA_17011_scheda_Innovativita_GRADE.pdf)

**TUMORE DELL'ENDOMETRIO AVANZATO O RICORRENTE, DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UNA TERAPIA CONTENENTE PLATINO, IN PRESENZA DI ELEVATA INSTABILITÀ MICROSATELLITARE O DEFICIT DI RIPARAZIONE DEL MISMATCH (MSI-H O D-MMR)**

**Trattamento:** pembrolizumab+lenvatinib (pazienti con h-MSI/dMMR)

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti adulte con tumore dell'endometrio avanzato o ricorrente, **con MSI-h o dMMR**, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia, **pembrolizumab in associazione a lenvatinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)”.

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



**Trattamento:** pembrolizumab in monoterapia (pazienti con h-MSI/dMMR)

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, **con MSI-h o dMMR**, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia, **pembrolizumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)”.

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

**Trattamento:** dostarlimab (pazienti con h-MSI/dMMR)

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, **con MSI-h o dMMR**, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia, **dostarlimab in monoterapia potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate”.

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

MSI-H (*microsatellite instability-high*): elevata instabilità dei microsatelliti o con dMMR (*mismatch repair deficient*) deficit di riparazione del *mismatch*. MSI-s: *microsatellite instability-stable*; dMMR; *mismatch repair proficient*.

**TUMORE DELL’ENDOMETRIO AVANZATO O RICORRENTE, DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UNA TERAPIA  
CONTENENTE PLATINO, IN PRESENZA DI STABILITÀ MICROSATELLITARE O CON EFFICIENTE MECCANISMO DI RIPARAZIONE DEL  
MISMATCH**

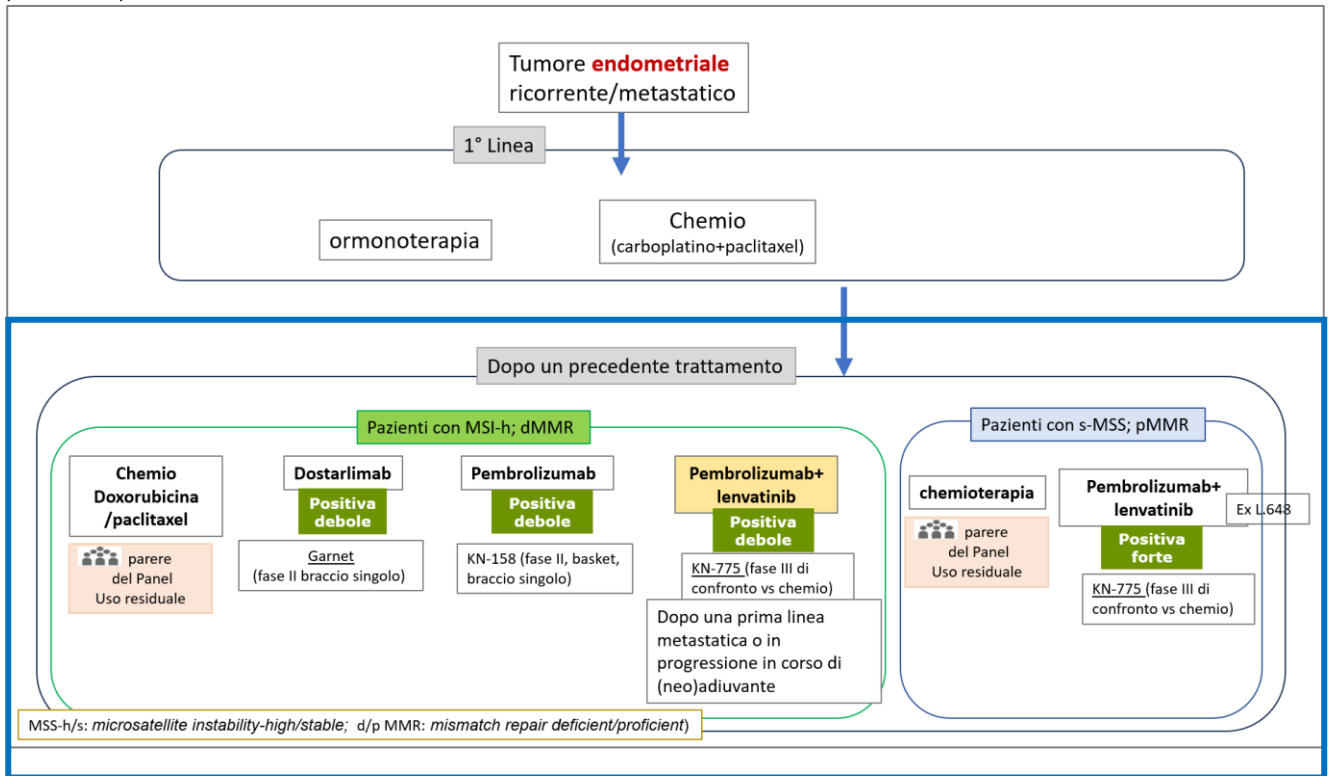
**Trattamento:** pembrolizumab+lenvatinib (pazienti senza instabilità microsatellitare: s-MSI/pMMR)

**Raccomandazione:**

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, in assenza instabilità microsatellitare (s-MSS o pMMR), con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia **pembrolizumab in associazione a lenvatinib deve essere utilizzato**”.

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

**Figura 5.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore endometriale ricorrente/metastatico, dopo un precedente terapia a base di platino in pazienti non candidati a chirurgia curativa o radioterapia (cornice blu). Fondo arancio: innovatività condizionata



## LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) NON PRETRATTATO

**L01FX14 POLATUZUMAB VEDOTIN – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (R-CHP) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato.”.

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per polatuzumab vedotin in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (Pola-R-CHP) per il trattamento di “pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Polatuzumab vedotin è classificato in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Non è stato richiesto il riconoscimento del requisito di innovatività ad AIFA.

**Trattamento:** Polatuzumab vedotin-R-CHP

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) **non pretrattato**, con punteggio IPI 3-5, polatuzumab vedotin in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (**Pola-R-CHP**) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

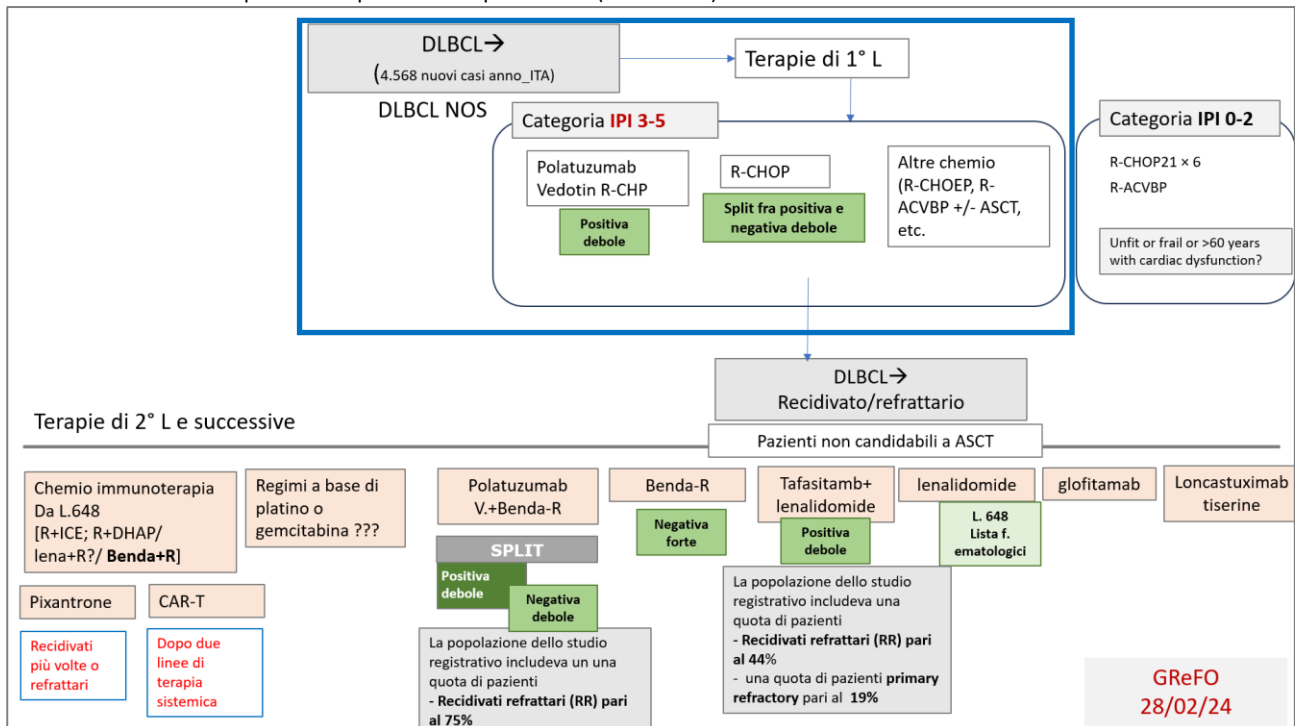
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

**Trattamento:** R-CHOP

**Raccomandazione:** SPLIT - equamente suddivisa fra **positiva debole** e **negativa debole**

Il Panel nella valutazione di rituximab in associazione a ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (**R-CHOP**), per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva). Ciò ha impedito la formulazione della raccomandazione, in quanto le due votazioni eseguite sul trattamento sono risultate equamente divise fra **negativa debole** e **positiva debole**. La qualità delle prove di efficacia e sicurezza è stata considerata **MODERATA** e il rapporto fra **benefici e rischi FAVOREVOLE**.

**Figura 6.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Focus sui trattamenti disponibili nei pazienti non pretrattati. (cornice blu).



**TUMORE DELLA MAMMELLA - STADIO INIZIALE, AD ALTO RISCHIO, HER2-NEGATIVO E CON MUTAZIONI NELLA LINEA GERMINALE BRCA1/2 DOPO TERAPIA (NEO)ADIUVANTE**

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

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante”. È riconosciuta l’**INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA**.

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per olaparib “in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di olaparib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato. Olaparib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di Centri ospedalieri o specialista - oncologo). La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Con determina pubblicata in G.U. n. 251 del 26.10.2023, alla nuova indicazione di olaparib

è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività: [37\\_LYNPARZA\\_BC-BRCA1-2\\_adiuvante\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

**Trattamento:** Olaparib – setting: HER2negativo, RO positivi

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con tumore mammario in fase iniziale, ad alto rischio, con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, con stato recettoriale **HER2 negativo e RO positivi**, **olaparib** in monoterapia o in associazione a terapia endocrina, dopo chemio (neo)adiuvante, **deve essere utilizzato**”.

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

**Trattamento:** Olaparib – setting: HER2negativo, RO negativi (triplo negativi)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con tumore mammario in fase iniziale, ad alto rischio, con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2 con stato recettoriale **HER2 negativo e RO negativi** (triplo-negativi), **olaparib** in monoterapia, dopo chemio (neo)adiuvante, **deve essere utilizzato**”.

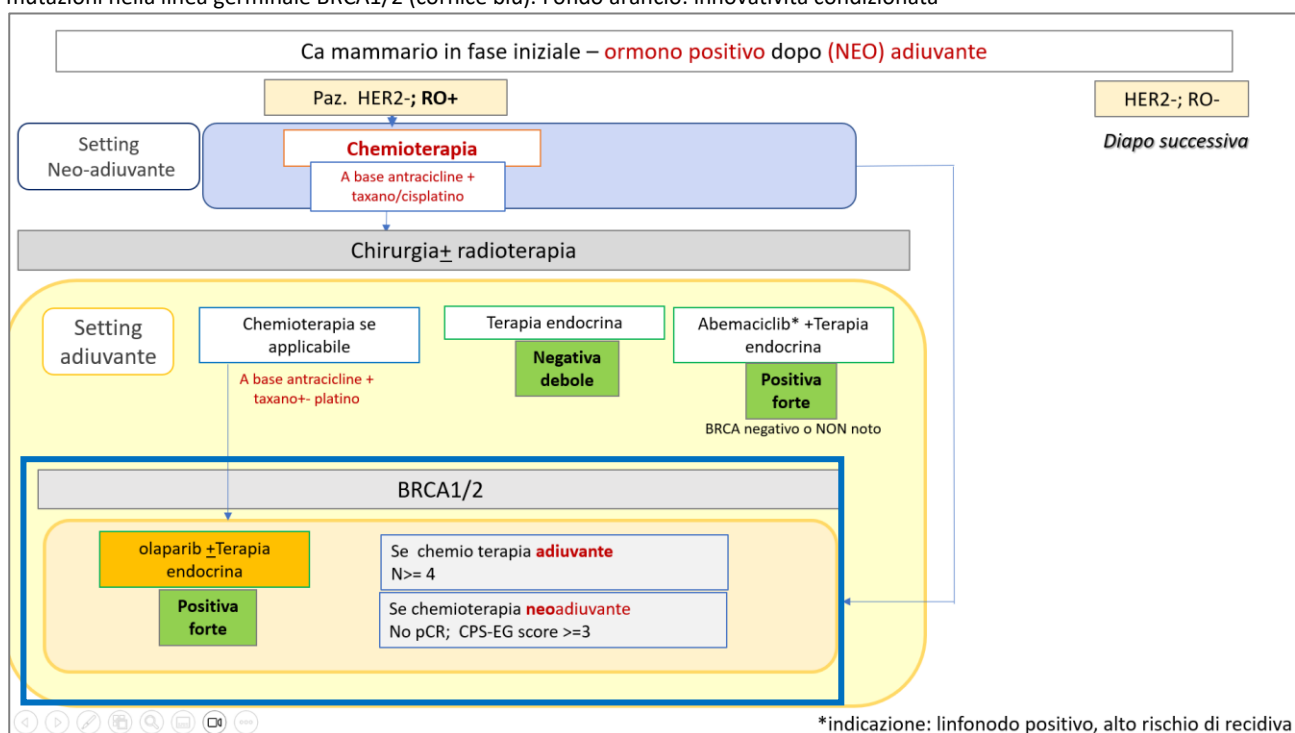
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

**Nota del Panel:** il Panel sottolinea l'importanza di eseguire il test per l'identificazione della mutazione BRCA 1/2 a partire già dal setting neoadiuvante, al fine di definire la miglior strategia terapeutica nel setting adiuvante.

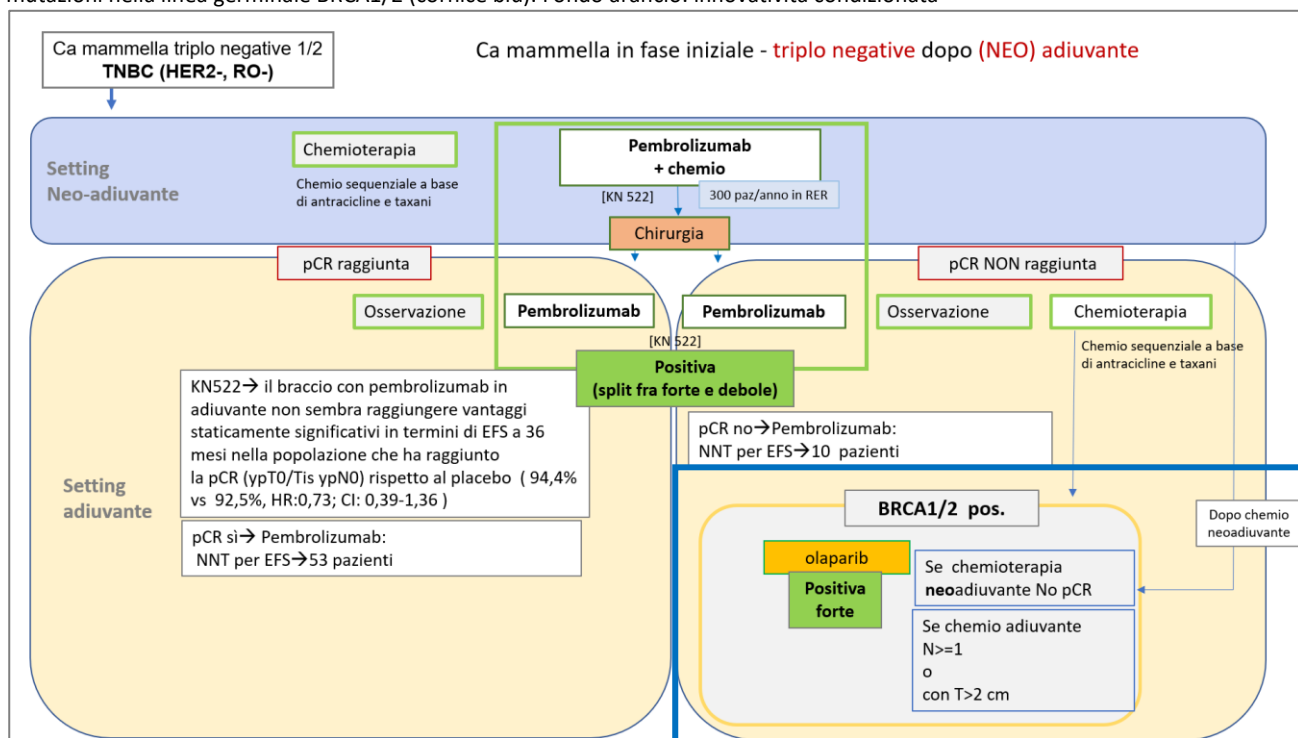
HER2: recettore 2 del fattore di crescita epidermico (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)

RO: recettori ormonali

**Figura 7.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario, in fase iniziale, ad alto rischio, dopo chemio (neo)adiuvante, setting di pazienti con stato recettoriale **HER2 negativo e RO positivi**. Focus sui pazienti con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2 (cornice blu). Fondo arancio: innovatività condizionata



**Figura 8.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario, in fase iniziale, ad alto rischio, dopo chemo (neo)adiuvante, setting di pazienti con stato recettoriale **HER2 negativo e RO negativi**. Focus sui pazienti con mutazioni nella linea germinale **BRCA1/2** (cornice blu). Fondo arancio: innovatività condizionata



**N02CD05 EPTINEZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “profilassi dell’emicrania negli adulti, con almeno 4 giorni di emicrania al mese”.

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN:** “trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS  $\geq$ 11], già trattati con altre terapie di profilassi per l’emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell’emicrania”.

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per eptinezumab, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per l’indicazione rimborsata SSN nel “trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS  $\geq$ 11], già trattati con altre terapie di profilassi per l’emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell’emicrania” ed ha approvato l’aggiornamento delle raccomandazioni relative all’uso degli anticorpi monoclonali nel trattamento dell’emicrania episodica ad alta frequenza e dell’emicrania cronica elaborato dal Gruppo di lavoro sui farmaci neurologici – farmaci per il trattamento delle cefalee come di seguito riportato.

Il farmaco è classificato in classe H OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

## EMICRANIA EPISODICA AD ALTA FREQUENZA

**Trattamento:** anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti con **emicrania episodica ad alta frequenza** (8-14 giorni/mese), disabilitante (MIDAS  $\geq$ 11), che abbiano fallito\* il trattamento profilattico con almeno 3 precedenti classi di farmaci, gli **anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, fremanezumab, galcanezumab o eptinezumab) dovrebbero essere utilizzati** a scopo profilattico”.

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

## EMICRANIA CRONICA

**Trattamento:** anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti con **emicrania cronica** (> 14 giorni/mese), disabilitante (MIDAS $\geq$ 11), che abbiano fallito\* il trattamento profilattico con almeno 3 precedenti classi di farmaci, gli **anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, fremanezumab, galcanezumab o eptinezumab) dovrebbero essere utilizzati** a scopo profilattico”.

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

\*il fallimento comprende: la risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento ad almeno 3 classi di farmaci per la profilassi, l'intolleranza per eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio del clinico prescrittore controindichino il trattamento nel singolo paziente.

Ai fini della scelta del farmaco da somministrare nel singolo paziente, il Gruppo di lavoro ritiene che debbano essere considerati i seguenti elementi: via di somministrazione, aspetti logistici legati alla somministrazione stessa, velocità richiesta dell'effetto, compliance del paziente ed il rapporto costo/opportunità.

**N04BA07 FOSLEVODOPA E FOSCARBIDOPA – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista neurologo).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.”.

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per foslevodopa/foscarbidopa (Duodopa®):

- esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per il “trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.” Duodopa® in soluzione da infondere per via sottocutanea è classificato in classe H RRL su prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti neurologi (G.U. n. 30 del 6 febbraio 2024);
- nelle more dell'aggiornamento del Documento regionale – Linee-guida terapeutiche n 8: Farmaci per la cura della Malattia di Parkinson:
  - o affida al GdL regionale sui farmaci neurologici – farmaci per il trattamento della Malattia di Parkinson (MdP) il mandato di individuare i criteri di prescrizione e le caratteristiche dei Centri prescrittori per la foslevodopa/foscarbidopa;
  - o al fine di garantire un tempestivo accesso alla terapia ai pazienti che dovessero presentare i criteri di eleggibilità al trattamento, ritiene che la prima prescrizione del farmaco debba essere effettuati da parte/in accordo con i Centri di III livello per il trattamento della MdP, individuati nell'ambito del relativo PDTA regionale.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Ancora oggi, nelle fasi iniziali della malattia di Parkinson (MP), la levodopa (LD) in formulazione orale rappresenta il farmaco di riferimento.

Mediamente dopo 4-5 anni di trattamento con LD in somministrazione per via orale ed un controllo stabile della malattia compaiono alterazioni motorie rappresentate da fenomeni ipocinetici e da discinesie (fenomeni ipercinetici) che oscillano in funzione della variabilità dei livelli plasmatici di levodopa. Queste fluttuazioni motorie si traducono nel corso della giornata nell'alternanza di periodi (della durata di ore/minuti) associati ad un miglioramento dei sintomi motori (fase "ON") determinati dalla risposta alla levodopa e di periodi di risposta ridotta o sostanzialmente assente con ricomparsa dei sintomi coincidente con la fine dell'effetto della terapia (fase "OFF"). Con il progredire della malattia, quindi, la durata della risposta terapeutica diventa più breve, la finestra terapeutica della LD si restringe e le fluttuazioni motorie, spesso imprevedibili, creano al paziente una grave disabilità.

Le alternative terapeutiche che consentono una stimolazione dopaminergica continua indicate dalle LG (NICE 2017 e SNLG 2013) nei pazienti in cui la MP è in fase avanzata e che non sono più adeguatamente controllati con la terapia orale sono rappresentate dalla:

- stimolazione cerebrale profonda (*deep brain stimulation* o DBS),
- somministrazione sottocutanea H24 di apomorfina (CAI);
- somministrazione digiunale di levodopa/carbidopa (LCIG) in gel attraverso il posizionamento chirurgico di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG-J) in maniera da bypassare i problemi di assorbimento gastrico e gastroparesi presenti negli stadi avanzati della MP.

Questo nuovo prodotto è formulato in soluzione che contiene per ogni ml: 240 mg di foslevodopa (levodopa-4'-monofosfato) e 12 mg di foscarbidopa (carbidopa-4'-monofosfato), profarmaci della LD/CD ed equivalenti a circa 170 mg di levodopa e a 9 mg di carbidopa (rapporto 20:1); la somministrazione è per infusione sottocutanea continua (24 ore al giorno) mediante pompa Vyafuser®, fornita in comodato d'uso gratuito dallo stesso produttore del farmaco.

### **S01LA06 BROLUCIZUMAB – ivtr, H/98 OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti per il trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME)”.**

### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di brolucizumab per l'uso “negli adulti per il trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME)”. Il farmaco è classificato in classe H OSP con Nota AIFA 98. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Oculistica deve avvenire attraverso la Scheda web based AIFA multifarmaco per la prescrizione degli anti-VEGF intravitreali, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

L'edema maculare diabetico (DME) è una grave complicanza della retinopatia associata al diabete di tipo 1 e 2 che può provocare una riduzione dell'acuità visiva ed anche cecità. La DME può svilupparsi a qualsiasi stadio della retinopatia diabetica (RD) ed è caratterizzata da accumulo di liquido a livello della macula, la zona centrale della retina deputata all'acuità visiva ad alta risoluzione, portando al deterioramento della vista.

Attualmente la terapia anti-VEGF è considerata lo standard di cura nella DME, insieme alla fotocoagulazione laser e alle iniezioni di steroidi come opzioni di seconda linea.

Brolucizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato a catena singola Fv (scFv) con peso molecolare di ~26 kDa; si lega con elevata affinità alle isoforme del VEGF-A (per es. VEGF110, VEGF121, e VEGF165), prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Inibendo il legame al VEGF-A, brolucizumab sopprime la proliferazione delle cellule endoteliali, riducendo così la neovascolarizzazione patologica e diminuendo la permeabilità vascolare.

Viene somministrato con iniezioni intravitreali alla dose di 6 mg (0,05 ml di soluzione) ogni 4 settimane per le prime 3 dosi. Successivamente, il medico può individualizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia valutata mediante acuità visiva e/o parametri anatomici. La scheda tecnica del farmaco consiglia

di valutare l'attività di malattia a 16 settimane (4 mesi) dall'inizio del trattamento; in assenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane. In presenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane. Il medico può ulteriormente individuare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia.