

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 7846 del 30/04/2021 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2021/8185 del 29/04/2021

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO MARZO 2021 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

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

**Firmatario:** FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio

**Responsabile del procedimento:** Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 5673 del 01/04/2021, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 18 febbraio 2021; 2020;
- l'11 marzo 2021 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 duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamati:

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

Richiamate:

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

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

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

#### DETERMINA

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

Fabia Franchi

**ALLEGATO A****DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 11 MARZO 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**C10AX18 VOLANESORSEN - sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: internista, endocrinologo), REGISTRO AIFA WEB BASED. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come coadiuvante della dieta in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e ad alto rischio di pancreatite, in cui la risposta alla dieta e alla terapia di riduzione dei trigliceridi è stata inadeguata”.**

**INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e con storia di pancreatite acuta (almeno 1 episodio negli ultimi 5 anni), nonostante la dieta e la terapia di riduzione dei trigliceridi (fibrati e acidi grassi omega 3)”.**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di volanesorsen in PTR per l'uso in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e con storia di pancreatite acuta (almeno 1 episodio negli ultimi 5 anni), nonostante la dieta e la terapia di riduzione dei trigliceridi (fibrati e acidi grassi omega 3), indicazione rimborsata e per la quale AIFA ha riconosciuto al farmaco la innovatività condizionata. Il farmaco è classificato in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo) e la prescrizione è subordinata alla compilazione del relativo Registro web based AIFA.

In considerazione del fatto che:

- la FCS è una patologia ultrarara;
- in base alle indicazioni registrate e rimborsate SSN il trattamento con volanesorsen è limitato ai pazienti adulti con malattia confermata geneticamente ed una storia di pancreatite acuta nonostante la terapia di riduzione dei trigliceridi che rappresentano solo una parte dei pazienti con FCS;

la CRF propone di attivare la prescrizione sul registro web di volanesorsen alla SSD High Care della AUSL di Reggio Emilia e alla U.O. Medicina Interna cardiovascolare della AOU di Bologna che rappresentano i Centri che attualmente stanno gestendo gli unici due pazienti trattati in ambito regionale.

L'attivazione sul registro di altri Centri prescrittori verrà valutata in seguito qualora se ne verificasse la necessità.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) è una malattia ultrarara (prevalenza stimata: 3.000-5.000 pazienti a livello globale) caratterizzata da livelli estremamente elevati di trigliceridi (TG > 750 mg/dL).

La iperchilomicronemia associata alla FCS causa un ridotto flusso ematico nel microcircolo di diversi organi (es. cervello, muscoli, tratto GI), responsabile dei segni/sintomi (difetti di concentrazione, problemi cognitivi, alterazioni dell'umore, dolori muscolari, dolori addominali, steatorrea, astenia, pancreatite, ...). Le complicanze più gravi riguardano il pancreas e consistono in pancreatiti acute (diagnosticate nel 65-80% dei pazienti e causate dalle modifiche infiammatorie legate all'iperchilomicronemia) che possono mettere a rischio la vita. Le complicanze a lungo termine a carico del pancreas sono rappresentate da pancreatite cronica ed insufficienza esocrina ed endocrina pancreaticata.

La malattia dipende da un deficit funzionale della lipoprotein lipasi (LPL), enzima responsabile dell'idrolisi dei TG plasmatici, prerequisito per una clearance efficace dei chilomicroni.

I pazienti con FCS presentano difetti ereditari recessivi che compromettono la funzione della LPL portando a iperchilomicronemia, tra cui mutazioni nel gene che codifica per la LPL o in geni che codificano per altre

proteine necessarie al corretto funzionamento della LPL (es. APOC2, LMF1, APOA5 e GPIHBP1). Nei pazienti che non presentano queste mutazioni la diagnosi è basata sulla clinica.

Il trattamento è sinora consistito in una dieta a ridotto contenuto di grassi (fino a massimo di 20 g/die) e nell'uso di farmaci ipolipemizzanti (fibrati e oli di pesce).

Tuttavia, i pazienti con FCS rispondono in modo limitato ai farmaci ipolipemizzanti poiché questi richiedono per essere efficaci che la funzionalità della LPL sia intatta.

Volanesorsen è un oligonucleotide antisense, che si lega selettivamente all'mRNA che codifica per la proteina ApoCIII causandone la degradazione e di conseguenza ne impedisce la traduzione in ApoCIII.

ApoCIII regola il metabolismo dei TG e la clearance epatica dei chilomicroni e di altre lipoproteine ricche di trigliceridi, inibendo tra l'altro sia la LPL che la lipasi epatica e quindi la clearance epatica dei trigliceridi.

La riduzione dei livelli di questa proteina rimuove un inibitore della clearance epatica dei trigliceridi e ne consente il metabolismo attraverso una via LPL-indipendente.

Il farmaco va somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 285 mg 1 volta/settimana per 3 mesi e, successivamente, alla dose di 285 mg ogni 2 settimane.

La prima somministrazione deve avvenire in presenza di un operatore sanitario, quelle successive possono avvenire a domicilio previo addestramento del paziente o del caregiver.

E' prevista la possibilità di modulare la frequenza delle somministrazioni in base alla risposta del paziente ed in base alla conta piastrinica (come altri oligonucleotidi antisense anche volanesorsen può causare riduzione della conta piastrinica e trombocitopenia).

In base a quanto previsto in RCP il trattamento deve essere interrotto nei pazienti in un modo adeguato alla terapia, cioè con riduzione dei TG sierici <25% o che comunque non riescono a raggiungere livelli di TG sierici inferiori a 2.000 mg/dl dopo 3 mesi di terapia alla dose di 285 mg alla settimana.

#### **C01CA24 ADRENALINA - im, H RR.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** "Trattamento di emergenza per reazioni allergiche acute (anafilassi) causate da arachidi o altri alimenti, farmaci, morsi di insetto e altri allergeni oltre che per anafilassi indotta dall'esercizio o idiopatica".

**AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 16 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ADRENALINA AUTOINIETTABILE A PAZIENTI A RISCHIO ACCERTATO DI SHOCK ANAFILATTICO".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

In considerazione della commercializzazione di un nuovo dosaggio da 500 mcg dell'autoiniettore aggiudicatario di gara Intercent-ER, la CRF ha espresso parere favorevole all'aggiornamento del *Piano Terapeutico regionale per la prescrizione di adrenalina autoiniettabile a pazienti a rischio accertato di shock anafilattico* (Documento PTR n. 16\*) con l'introduzione e la descrizione dei tre dosaggi ora disponibili: 150 mcg, 300 mcg e 500 mcg.

**J01DD52 CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM – ev, H OSP, prescrivibilità riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO), Scheda di prescrizione AIFA cartacea.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni:**

- infezione intra-addominale complicata (cIAI)
- infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite
- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)

**Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione, o si sospetta sia associata, a una delle infezioni sopra elencate.**

**E’ inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi negli adulti nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate”.**

**Si devono considerare le linee-guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici”.**

**INDICAZIONI RIMBORSATE SSN: “trattamento delle infezioni urinarie complicate (inclusa la pielonefrite) con documentata resistenza ad un trattamento di prima linea e al trattamento delle infezioni addominali complicate, delle polmoniti nosocomiali (inclusa la VAP), o di altre infezioni in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, in cui vi sia sospetto o certezza di infezioni sostenute da batteri Gram-negativi aerobi resistenti”.**

**ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR N. 310 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

**AIFA ha allineato la Scheda cartacea di prescrizione di ceftazidime/avibactam alla Scheda di prescrizione di ceftolozano/tazobactam. La principale modifica apportata riguarda l’introduzione della definizione di infezione sospetta. Per tale motivo la CRF decide di recepire la Scheda AIFA di prescrizione per ceftazidime/avibactam. Il Documento PTR n. 310 viene pertanto eliminato dal PTR.**

**J01DI54 CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM – ev, H OSP, prescrivibilità riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO), Scheda di prescrizione AIFA cartacea.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento negli adulti della polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)”.**

**ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR N. 296 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI CEFTOLOZANO + TAZOBACTAM”.**

**AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 295 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DI CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM”**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

**La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ceftolozano/tazobactam nel trattamento di pazienti adulti con polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), ha espresso parere favorevole all’inclusione in PTR della estensione di indicazioni. Il farmaco è classificato in classe H OSP con Scheda di prescrizione AIFA cartacea da compilarsi da parte dello specialista infettivologo o, in sua assenza, da specialista con competenza infettivologica individuato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO).**

**La nuova Scheda di prescrizione AIFA oltre a prevedere la nuova indicazione nel trattamento delle HAP/VAP è stata aggiornata rispetto alla precedente versione anche per quanto riguarda la definizione di infezione sospetta, che nella nuova versione viene riportata in esteso.**

**La CRF ritiene che la Scheda regionale di prescrizione del farmaco (Documento PTR n. 296) debba essere sostituita dalla nuova Scheda di prescrizione cartacea AIFA. Il Documento PTR n. 296 viene di conseguenza eliminato dal PTR.**

La CRF decide di aggiornare la Scheda di valutazione di ceftolozano/tazobactam (Documento PTR n. 295\*) al fine di tenere conto della nuova indicazione terapeutica e delle prove di efficacia e sicurezza disponibili a supporto.

### MOTIVAZIONI DELLA CRF

La polmonite nosocomiale (HAP) è un'infezione polmonare acuta acquisita in ambito ospedaliero che si manifesta dopo almeno 48 ore dal ricovero e che non era in fase di incubazione al momento del ricovero stesso. La polmonite da ventilazione assistita (VAP) è un'infezione polmonare acuta che si sviluppa dopo almeno 48-72 ore dall'intubazione orotracheale.

Ceftolozano/tazobactam e ceftazidime/avibactam sono associazioni precostituite di una cefalosporina con un inibitore delle betalattamasi per uso endovenoso autorizzate e rimborsate per il trattamento delle polmoniti nosocomiali (HAP e VAP).

Mentre per ceftazidime/avibactam l'indicazione nelle HAP (incluse le VAP) era già presente in scheda tecnica al momento della prima negoziazione, per ceftolozano/tazobactam l'indicazione si è aggiunta ed è stata negoziata recentemente (GU n. 20 del 26.01.2021).

Le due associazioni presentano uno spettro sui Gram- non completamente sovrapponibile, in particolare per quanto riguarda le *K. pneumoniae* produttrici di carbapenemasi, i Gram- produttori di oxacillinasi, su cui ceftazidime/avibactam è attivo e ceftolozano/tazobactam no, e di AmpC beta-lattamasi, su cui ceftazidime/avibactam è attivo mentre ceftolozano/tazobactam presenta solo un'attività parziale.

Entrambe le associazioni sono attive sulla *P. aeruginosa* multi resistente e non sono attive sui ceppi di *A. baumannii* multi resistenti:

Spettro di attività in vitro dei nuovi antibiotici attivi contro i batteri Gram-negativi e relativo status autorizzativo									
	Beta lattamasi					Multi drug resistant pseudo monas aeruginosa	Multi drug resistant acinetobacter baumain	Status regolatorio	Pato-gen based
	Carbapene-masi inib A		CI B	CI C	CI D				
	ESBL	Klebsiella pneumoniae Carbapene-masi	metallo beta lattamasi	Amp C	OXAcillinasi				
Beta lattamico+ inibitore di beta lattamasi (BLBLI)									
Ceftazidime/avibactam <b>Reserve list</b>	+	+	-	+	+	+	-		NO
Ceftolozano/tazobactam <b>Reserve list</b>	+	-	-	+/-	-	+	-		NO

adattato da The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use

Secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, entrambi sono inclusi nella "Reserve list" ovvero nella lista degli antibiotici/classi di antibiotici da impiegare per il trattamento delle infezioni, confermate o sospette, da microrganismi multi resistenti, con l'obiettivo di preservarne l'efficacia evitandone un utilizzo diffuso su base empirica.

Il principale vantaggio dal punto di vista terapeutico nella disponibilità delle due associazioni è rappresentata dal fatto che esse consentono di preservare l'efficacia clinica dei carbapenemi.

**INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 327 "GLI ANTICORPI MONOCLONALI NELLA TERAPIA DOMICILIARE DEL COVID-19 DI RECENTE INSORGENZA DI GRADO LIEVE-MODERATO. DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE"**

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha discusso ed approvato il Documento di indirizzo "Gli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato", elaborato su mandato della Commissione (vedi verbale della riunione del 18 febbraio 2021) da un Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale che, in linea con il recente Decreto del 6 febbraio 2021 del Ministero della Salute e le successive

Determinazioni di AIFA, ha condiviso, attraverso raccomandazioni, il posto in terapia degli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare della COVID-19.

Il Gruppo di lavoro ha, inoltre, definito i criteri generali del modello organizzativo per la gestione dei pazienti in considerazione del fatto che si tratta di un trattamento con una monoterapia per via endovenosa in pazienti affetti da COVID-19 non ospedalizzati. I modelli proposti sono due: uno che prevede che la somministrazione avvenga negli ambulatori ospedalieri ed uno al domicilio del paziente. Indipendentemente dal modello è previsto che ai fini della somministrazione degli anticorpi vi sia la validazione della proposta di trattamento - formulata da parte del MMG/PLS del paziente oppure dal personale delle USCA o di altri clinici - da parte del Centro che effettuerà la somministrazione o del Centro COVID di riferimento a seconda del modello che verrà adottato localmente. I clinici del Centro infusione o del Centro COVID saranno abilitati alla prescrizione degli anticorpi attraverso il registro web AIFA.

Il documento, che viene incluso nel PTR, si articola in:

- una premessa, in cui vengono descritti il contesto normativo in cui si colloca l'uso degli anticorpi monoclonali per la COVID-19, e relative modalità prescrittive e viene descritta la modalità attraverso la quale il Gruppo di lavoro ha formulato le raccomandazioni d'uso di questi farmaci;
- la sinossi delle raccomandazioni;
- per ciascuno dei farmaci considerati: bamlanivimab, bamlanivimab + etesevimab, casirivimab + imdevimab:
  - la descrizione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili;
  - un commento del Gruppo di lavoro relativo alle prove disponibili;
  - le raccomandazioni per l'uso formulate dal Gruppo di lavoro;
- una proposta di modalità organizzative da adottare per la somministrazione;
- una serie di Allegati che comprende:
  - le "Informazioni per gli operatori sanitari" approvate da AIFA per ciascuno dei farmaci disponibili e pubblicate nella Gazzetta Ufficiale (Allegati 1-3);
  - un modello di foglio informativo e consenso informato per la somministrazione ospedaliera (Allegato 4);
  - un modello di foglio informativo e consenso informato per la somministrazione al domicilio (Allegato 5);
  - un modello di Scheda per la proposta di trattamento con anticorpi monoclonali per la COVID-19 lieve/moderata, che deve essere compilato da parte dei MMG/PLS, in collaborazione coi medici delle USCA o da altri sanitari che verranno eventualmente identificati a livello locale e che deve essere inviata al Centro infusione o al Centro COVID di riferimento secondo il modello organizzativo locale, per la validazione ai fini della somministrazione degli anticorpi al paziente (Allegato 6).

(Documento PTR n. 327\*)

**L01XC02 RITUXIMAB – ev, H OSP. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti con pemfigo volgare (PV) da moderato a grave".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per rituximab nel trattamento del Pemfigo volgare (PV) da moderato a grave, ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'estensione di indicazione. Questa estensione è stata autorizzata da EMA sia per rituximab biosimilare che per l'originator Mabthera® ma solo per quest'ultimo AIFA ha riconosciuto il requisito di innovatività condizionata. La classificazione è H e il regime di fornitura OSP.

Per il trattamento del Pemfigo a carico del SSN rituximab è inserito nell'elenco della L. 648/96 a partire dal 2012.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Il Pemfigo è una malattia caratterizzata dalla perdita di adesione fra loro dei cheratinociti (acantolisi) a causa di una reazione autoimmune diretta nei confronti di proteine epiteliali (glicoproteine intercellulari) presenti sui desmosomi che fungono da molecole di adesione. La produzione di plasminogeno esita in lisi delle cellule epiteliali, richiamo di liquido trasudatizio e successiva formazione di bolle flaccide che facilmente si rompono dando luogo, successivamente, ad erosioni. Esistono 3 forme di pemfigo: P. Volgare, P. Foliaceo e P. da IgA; il PV ne rappresenta la forma più frequente (80% dei casi).

Il PV è classificato come malattia rara (codice RER RL0030), autoimmune della cute potenzialmente letale, con esordio fra i 30 ed i 50 anni di età; può essere distinto dalle altre forme in base alla sede delle lesioni bollose ed al tipo di autoanticorpi diretti contro le proteine epiteliali (anti-Dsg3 e in un sottogruppo di pazienti anche anti-Dsg1). Le bolle associate al PV solitamente interessano o solo le mucose (bocca, naso, gola e genitali) o le mucose e la pelle (muco-cutanee).

Le bolle mucose sono fragili, si rompono facilmente formando ulcere persistenti gravi e dolorose (sanguinano con facilità) e portando a desquamazione dell'epitelio.

La prevalenza del PV in Europa è di circa 1 caso su 2.630 (Orphanet data) ed in Italia è stimata una incidenza compresa fra 1 e 5 casi per milione/anno.

L'algoritmo terapeutico delle LG europee (Hertl M et al. 2017) per il trattamento del Pemfigo prevede:

- **1° linea di trattamento:** prednisone (inizialmente 0,5 mg-1mg/kg/die con possibilità di raggiungere 2 mg/kg/die in caso di malattia non controllata entro due settimane);
- **2° linea di trattamento (malattia refrattaria o in caso di controindicazioni agli steroidi sistemici):** azatioprina (1-3 mg/kg/die); micofenolato di mofetile (2g/die) (**uso off-label**);
- **3° linea di trattamento (malattia refrattaria o in caso di controindicazione agli immunosoppressori):** rituximab (1g EV per due somministrazioni a due settimane di distanza, oppure 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 somministrazioni a distanza di una settimana), immunoglobuline per via endovenosa, ciclofosfamide, dapsons e metotrexate (per gli ultimi tre si configura un **uso off label**).

La Legge 648 prevede l'uso di Rituximab in tutte le forme del Pemfigo (volgare, foliaceo o paraneoplastica) nei casi gravi e refrattari ai comuni trattamenti immunosoppressivi. E' attesa da AIFA l'esclusione di rituximab per il trattamento del PV dalla lista della 648.

### **FARMACI PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) IN PAZIENTI CON MALATTIA MINIMA RESIDUA (MRD) POSITIVA**

**L01XC19 BLINATUMOMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** "è indicato in monoterapia per il trattamento di adulti con LLA da precursori delle cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia, positiva per il CD19, in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (MRD), superiore o uguale allo 0,1%".

### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per blinatumumab per l'uso "in monoterapia per il trattamento di adulti con LLA da precursori delle cellule B, negativa per il cromosoma Philadelphia, positiva per il CD19, in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (MRD), superiore o uguale allo 0,1%" esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione, in accordo con la raccomandazione formulata dal Panel GREFO di seguito riportata:

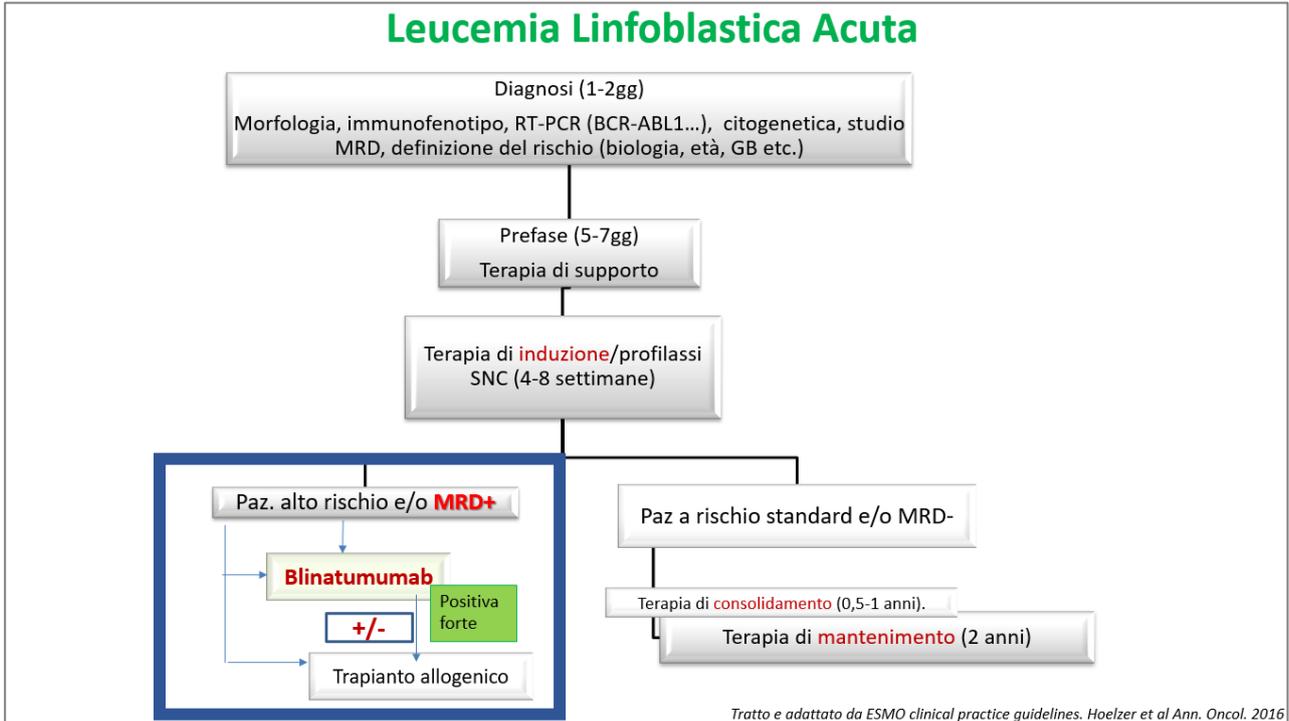
**Trattamento: blinatumumab**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con LLA, da precursori delle cellule B, negativa per il cromosoma Philadelphia, positiva per il CD19, in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (MRD), già sottoposto a trattamento standard\*, blinatumumab, deve essere utilizzato".

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

\* Trattamento farmacologico finalizzato ad ottenere la remissione completa ematologica

**Figura 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia di blinatumumab per la leucemia linfoblastica acuta in pazienti con malattia minima residua (MRD) positiva (cornice blu).



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

## FARMACI PER IL MIELOMA MULTIPLO DI NUOVA DIAGNOSI IN PAZIENTI NON ELEGGIBILI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI

**L01XC24 DARATUMUMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in associazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali”. È stata riconosciuta l’INNOVATIVITÀ.

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali”. È stata riconosciuta l’INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.

**L04AX04 LENALIDOMIDE – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: ematologo, oncologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in regime terapeutico di associazione con desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto”.

### DECISIONE DELLA CRF

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

- daratumumab per l’uso “in associazione con lenalidomide e desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali” inserisce in PTR le nuove indicazioni innovative e approva le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO;

- **lenalidomide per l'uso "in associazione con bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto" esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata, in accordo con le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO.**

Di seguito si riportano le raccomandazioni GReFO per i trattamenti disponibili per il mieloma multiplo di nuova diagnosi per i pazienti non eleggibili a trapianto:

**Trattamento: Daratumumab + lenalidomide e desametasone (Dara-Rd) [requisito di innovatività piena]**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, **daratumumab** in associazione a **lenalidomide** e **desametasone** (Dara-Rd), **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: Daratumumab + bortezomib, melphalan e prednisone (Dara-VMP) [Requisito di innovatività condizionata]**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, **daratumumab** in associazione a **bortezomib/melphalan/prednisone** (Dara-VMP), **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

**Trattamento: Lenalidomide + bortezomib e desametasone (VRd)**

**Raccomandazione:** Nei pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, il Panel non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione per l'utilizzo di **lenalidomide** in associazione a **bortezomib** e **desametasone** (VRd).

Raccomandazione **SPLIT (NEGATIVA DEBOLE/POSITIVA DEBOLE)**, sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

*Il panel si è diviso sulla formulazione della raccomandazione (Raccomandazione SPLIT fra negativa debole e positiva debole, con una prevalenza di raccomandazioni negative deboli) senza però raggiungere una maggioranza qualificata [negativa debole 9, positiva debole 6].*

*La raccomandazione SPLIT per la tripletta con lenalidomide, bortezomib e desametasone (VRd), riflette l'incertezza nel definirne il valore terapeutico aggiunto della combinazione VRd rispetto a Rd, alla luce della limitata trasferibilità alla pratica clinica dei risultati ottenuti nello studio SWOG-S0777 (sia per considerazioni sulla popolazione studiata, sia per la schedula utilizzata nel trattamento con bortezomib), seppur tali risultati siano stati considerati di entità rilevante (incremento di 22 mesi in OS per VRd).*

**Trattamento: lenalidomide + desametasone (Rd)**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, **lenalidomide** in associazione a **desametasone** (Rd), **non dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)".

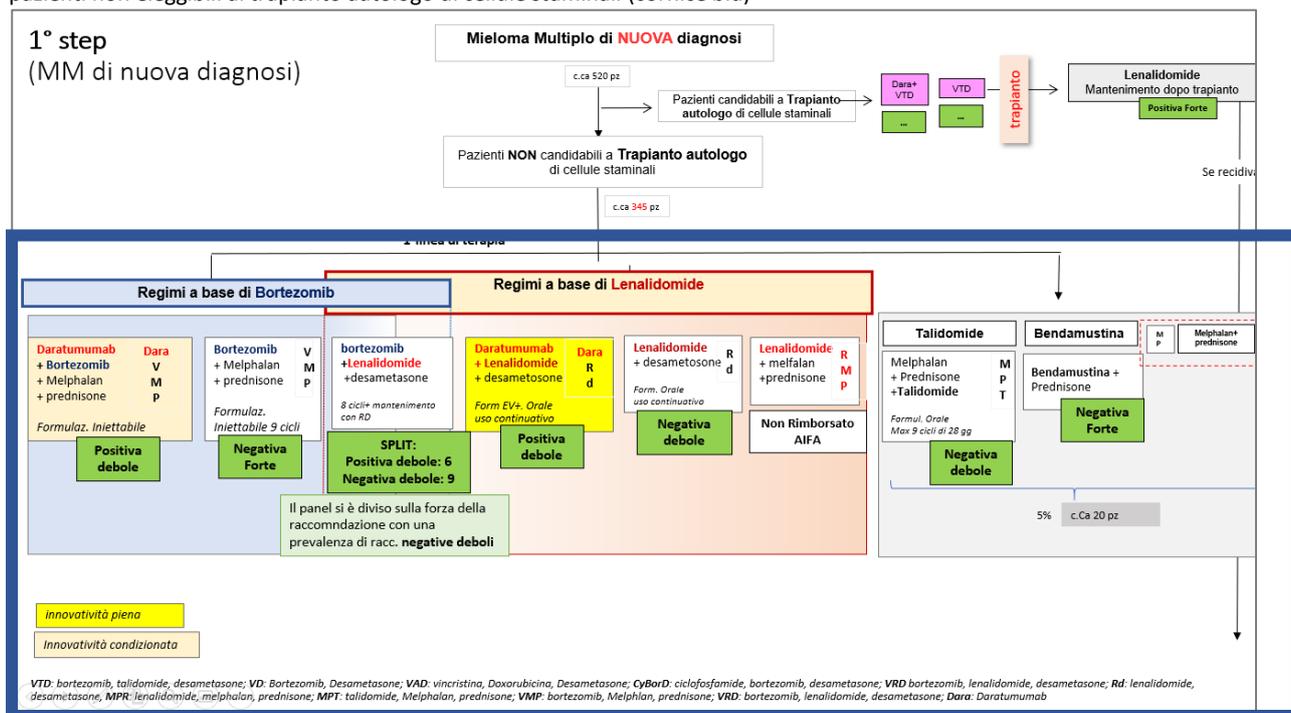
Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

**Trattamento: bortezomib, melphalan e prednisone (VMP)**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, bortezomib/melphalan/prednisone (VMP), **non deve** essere utilizzato".

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

**Figura 1.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per il mieloma multiplo di nuova diagnosi nei pazienti non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (cornice blu)



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

I documenti PTR n. 16\*, 295\* e 327\* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)