

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 5109 del 18/03/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/4981 del 14/03/2022

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO DI DICEMBRE 2021 E GENNAIO 2022 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE, INTEGRATO DALLE DECISIONI DEL 11
FEBBRAIO 2022.

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. 1334 del 26/01/2022, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della CRF dei giorni 14 ottobre e 18 novembre 2021, integrate da decisioni urgenti condivise in data 17 gennaio 2022;
- il 16 dicembre 2021 ed il 20 gennaio 2022 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, successivamente integrato con le decisioni del 11 febbraio 2022 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 duecentocinquantatré 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 duecentocinquantatre 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 NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 16 DICEMBRE 2021 E 20 GENNAIO 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR, INTEGRATE DA DECISIONI URGENTI CONDIVISE IN DATA 11 FEBBRAIO 2022**

A10BK01 DAPAGLIFLOZIN – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo, geriatra), PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA, PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato negli adulti per il trattamento dell’insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta”.

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 dapagliflozin al “trattamento dell’insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti”. La prescrizione del farmaco per tale indicazione, come per sacubitril/valsartan, dovrà avvenire da parte degli specialisti che operano nell’ambito degli Ambulatori dello scompenso già identificati dalla Regione Emilia-Romagna. È prevista la compilazione del Piano terapeutico web based di AIFA.

Tenuto conto del ruolo di dapagliflozin nella terapia ipoglicemizzante, la CRF ritiene che nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e scompenso cardiaco sintomatico, la decisione di aggiungere dapagliflozin alla terapia in corso debba essere assunta in collaborazione con lo specialista diabetologo al fine di poter ottimizzare contestualmente l’intera terapia ipoglicemizzante.

Si rammenta l’importanza di un’adeguata anamnesi farmacologica in occasione della prescrizione del farmaco al fine di evitare che dapagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente a scopo ipoglicemizzante.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell’ambito degli SGLT2 inibitori, attualmente dapagliflozin rappresenta l’unico principio attivo per cui è approvata e negoziata da AIFA la rimborsabilità SSN per il trattamento dell’insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti. Il farmaco è stato classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo e geriatra), PHT e la prescrizione da parte dei Centri individuati dalle Regioni è associata alla compilazione di un Piano terapeutico AIFA web based, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

La posologia abituale è analoga a quella prevista per l’uso nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: 10 mg una volta al giorno; non è necessaria la titolazione. E’, tuttavia, previsto che se dapagliflozin viene associato a regimi ipoglicemizzanti in particolare se contenenti insulina o sulfoniluree la posologia di tali farmaci venga rivalutata al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Nei pazienti con insufficienza epatica grave è previsto che dapagliflozin venga somministrato ad una posologia iniziale più bassa (5 mg/die) che, se tollerata, può essere aumentata a 10 mg/die.

In RCP viene sottolineato che nello studio registrativo principale DAPA HF il farmaco è stato somministrato in combinazione con altre terapie per l’insufficienza cardiaca.

Rispetto alla terapia farmacologica, il Piano terapeutico AIFA prevede che il paziente sia eleggibile se già sottoposto al miglior trattamento farmacologico tollerato per lo scompenso cardiaco, che deve includere almeno uno tra:

- ACE inibitore
- sartano
- ARNI (sacubitril, disponibile come associazione precostituita con valsartan)

E

almeno uno tra:

- beta-bloccante
- diuretico
- antialdosteronico.

Nelle Linee Guida ESC 2021 è raccomandata l'introduzione nella terapia farmacologica dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione ridotta delle principali classi di farmaci che hanno dimostrato, in base alle prove di efficacia disponibili, un beneficio in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità: beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici antialdosteronici, ARNI e SGLT2 inibitori (dapagliflozin ed empagliflozin¹).

La terapia di combinazione tra i farmaci appartenenti a tali classi deve tenere conto della risposta clinica e della tollerabilità nel singolo paziente.

CHIUSURA PIANI TERAPEUTICI SOLE NAO TVP/EP.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, tenuto conto della richiesta di AIFA di prevedere come unico strumento prescrittivo per i NAO nel trattamento della TVP/EP e nella profilassi delle recidive il Registro web based dell'Agenzia, decide di prevedere un periodo di transizione fino a giugno 2022, al termine del quale i clinici prescrittori dovranno effettuare le prescrizioni esclusivamente attraverso il Registro web based AIFA.

I PT SOLE rimarranno visibili solo per lo storico.

B03XA06 LUSPATERCEPT – sc, A RNRL (prescrizione di Centri Talassemie ed Emoglobinopatie per l'indicazione nel trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente associata a beta-talassemia; per l'indicazione nel trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente associata a sindrome mielodisplastica: prescrizione di Centri specialistici individuati dalle Regioni o specialisti: oncologo, ematologo, internista operanti nell'ambito SSR), PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA, PHT.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina.

E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per luspatercept nelle indicazioni:

- trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina
- trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia

ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

La prescrizione nei pazienti con anemia associata a beta-talassemia da parte dei Centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il Piano terapeutico web based AIFA.

La prescrizione nei pazienti con anemia associata a sindrome mielodisplastica da parte delle UU.OO. di Ematologia deve avvenire attraverso il Piano terapeutico web based AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'anemia trasfusione-dipendente sia quando associata a beta-talassemia che a sindrome mielodisplastica (SMD) comporta frequenti trasfusioni (da cui la dipendenza) e la necessità di ricorrere alla concomitante somministrazione di chelanti del ferro per ridurre la deposizione a livello degli organi chiave (es. cuore, fegato, rene) con conseguente danno d'organo.

Luspatercept è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del TGF- β , causando la maturazione della serie eritroide.

¹ In fase avanzata di negoziazione

Legandosi a specifici ligandi endogeni (per esempio, GDF-11, activina B), luspatercept inibisce la via di segnalazione Smad2/3, dando luogo a maturazione eritroide attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo. La via di segnalazione Smad2/3 è insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e β -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD.

Il farmaco è disponibile come polvere per soluzione per somministrazione sottocutanea. E' classificato in classe A RNRL, PHT. E' prevista la prescrizione attraverso un Registro web based AIFA che genera un Piano terapeutico. Nella beta-talassemia la prescrizione deve avvenire da parte dei Centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie; nella SMD da parte dei Centri ospedalieri o specialisti: ematologo, oncologo ed internista operanti nell'ambito del SSN.

B06AX01 CRIZANLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato”.

INDICAZIONI RIMBORSATE SSN: “prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni che abbiano presentato almeno 2 VOC nel corso dei 12 mesi precedenti. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per crizanlizumab ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR per l'indicazione rimborsata dal SSN: “prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale o superiore a 16 anni che abbiano presentato almeno 2 VOC nel corso dei 12 mesi precedenti. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato”.

La CRF concorda con il referente per le Malattie Rare del Servizio Assistenza Ospedaliera, presente alla riunione, di organizzare un incontro con un gruppo ristretto di professionisti dei Centri autorizzati per la diagnosi e trattamento della drepanocitosi nell'adulto e nell'adolescente al fine di meglio identificare le criticità prescrittive della terapia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La malattia da cellule falciformi (Sickle Cell Disease - SCD) è una emoglobinopatia genetica recessiva, legata ad una mutazione unica del gene che codifica per Hb, localizzato sul cromosoma 11 che provoca la sintesi di una catena di emoglobina alfa modificata (HbS). Quando non è legata all'ossigeno la HbS polimerizza in lunghe fibre, più rigide, che progressivamente deformano il globulo rosso fino ad assumere definitivamente ed irreversibilmente la forma a falce. La malattia si manifesta già nei primi mesi di vita; tuttavia, lo screening prenatale ne consente la diagnosi già durante la gravidanza.

L'anemia falciforme (SCD) è una malattia ereditaria prevalente principalmente nell'Africa subsahariana ma il numero di pazienti con anemia falciforme è in costante aumento nell'UE a causa della migrazione (Hickman et al 1999, Gulbis et al 2006, Modell et al 2007, Roberts et al 2007, Colombatti et al 2016)

La malattia include diversi genotipi ognuno con una diversa gravità clinica: HbSS (forma omozigote e più comune nel mondo e in EU), HbSC, HbS β 0-talassemia, HbS β +talassemia e altri.

Nei pazienti affetti da malattia a cellule falciformi a causa dello stato pro-infiammatorio cronico associato alla malattia, sono presenti elevati livelli della proteina P-selectina e sia le cellule endoteliali sia le piastrine vengono attivate e diventano iperadesive. L'adesione multicellulare P-selectina-mediata è un fattore chiave nella patogenesi della vaso-occlusione e delle crisi vaso-occlusive (VOC) che sono presenti in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi. La gestione del paziente con SCD prevede l'attivazione di misure di profilassi

(vaccinazioni, assunzione di acido folico) trattamento delle infezioni e gestione del dolore acuto delle VOC (terapia di idratazione, uso di antinfiammatori, analgesici e/o oppioidi). L'idrossiurea (HU) è la terapia farmacologica ad oggi disponibile per la riduzione delle crisi dolorose vaso occlusive e le esigenze trasfusionali associate alla SCD. Tuttavia, HU presenta una scarsa tollerabilità e non previene sempre le crisi VOC e ciò determina un bisogno clinico insoddisfatto in questo contesto di malattia. L'unica opzione curativa per la SCD è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) dopo un regime di condizionamento mieloablativo. Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2 k) che ha un'alta affinità per la P-selectina alla quale si lega bloccando in modo efficace le interazioni tra cellule endoteliali, piastrine, globuli rossi e leucociti, prevenendo così la vaso-occlusione. E' classificato in classe H OSP. AIFA gli ha riconosciuto il requisito di innovatività condizionata. E' prescrivibile con compilazione di un registro AIFA web-based.

C10BA05 ATORVASTATINA ED EZETIMIBE – os, A/13 RR.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

[Ancilleg®, Atorvastatina/ezetimibe DOC]: “in aggiunta alla dieta per il trattamento dell’ipercolesterolemia primaria come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati insieme con lo stesso dosaggio dell’associazione a dose fissa, ma come medicinali diversi”.

[Ezevast®]: “in aggiunta alla dieta è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote e omozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista già controllata con atorvastatina ed ezetimibe, somministrati simultaneamente allo stesso livello di dose”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’associazione preconstituita di ezetimibe con atorvastatina in tutti i dosaggi rimborsati in classe A Nota AIFA 13.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’associazione preconstituita atorvastatina/ezetimibe è la seconda associazione preconstituita di una statina ad alta potenza con ezetimibe disponibile, dopo rosuvastatina/ezetimibe che è stata inserita in PTR con Determina n. 1416 del 28/01/2020.

L’associazione, nei vari dosaggi disponibili, è rimborsata SSN secondo i criteri della Nota AIFA 13 relativa ai farmaci per il trattamento delle dislipidemie.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 332 “DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE. ANTIVIRALI E ANTICORPI MONOCLONALI”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha condiviso via mail in data 11.02.2022 l’aggiornamento del “Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi”. L’aggiornamento è stato pubblicato immediatamente sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, stante la fase attuale della pandemia da SARSCoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell’ambito del Gruppo di Lavoro regionale rispetto al trattamento delle forme lievi/moderate a rischio di progressione, anche alla luce delle nuove opzioni terapeutiche fornite dalla Struttura commissariale.

L01FC01 DARATUMUMAB – sc, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia;
- in combinazione con Lenalidomide e Desametasone, o bortezomib e Desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia;
- 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;
- in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della formulazione sottocutanea di daratumumab, al dosaggio flat di 1.800 mg, autorizzata per tutte le indicazioni registrate e rimborsate del farmaco: nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi e nei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario, in tutti gli schemi terapeutici di associazione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La formulazione sottocutanea di daratumumab contiene ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), un "enhancer" della permeazione cutanea che facilita il rilascio del farmaco a seguito della degradazione temporanea dell'acido ialuronico nella matrice extracellulare dello spazio sottocutaneo. Viene somministrata alla dose flat di 1.800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico della terapia di associazione. Tale schema può essere basato su cicli di 4 settimane come per daratumumab in monoterapia e nelle terapie di associazione con lenalidomide o pomalidomide oppure su cicli di 6 settimane per le terapie di associazione con bortezomib, melfalan e prednisone - VMP. La modalità di somministrazione sottocutanea si affianca a quella endovenosa che prevede la somministrazione di una dose pro-chilo (16 mg/kg, che, per un peso medio di 70kg, corrisponde ad un dosaggio medio di 1.120 mg) secondo lo schema posologico della terapia di associazione previsto (che non cambia per le due modalità di somministrazione). Il tempo di infusione parte dalle 6 ore per la prima e può arrivare alle 3 ore e 15 minuti per quelle successive a seguito dell'aumento della velocità di infusione.

La soluzione per somministrazione sottocutanea (flacone SC 15 ml 120 mg/ml) è classificata in classe H OSP. E' prevista la prescrizione attraverso registro web based AIFA come per la formulazione endovenosa.

L04AA29 TOFACITINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, internista, gastroenterologo)

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa (CU) attiva da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico”.

L04AC05 USTEKINUMAB – sc, ev H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA.

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad una terapia biologica oppure che presentano controindicazioni mediche a tali terapie”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco:

- esprime parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazioni per:
 - *ustekinumab in formulazione da 130 mg concentrato per soluzione per infusione EV e in siringhe pre-riempite da 45 mg e 90 mg per somministrazione SC, per il “trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad una terapia biologica oppure che presentano controindicazioni mediche a tali terapie”. Classe H RRL, su prescrizione di centri ospedalieri, specialisti gastroenterologo e internista e Scheda di prescrizione AIFA cartacea;*
 - *tofacitinib 10 mg capsule da somministrare per via orale, per il “trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa (CU) attiva da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico”. Classe H RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri, specialisti reumatologo, gastroenterologo e internista e Scheda di prescrizione AIFA cartacea*
- approva, nell’ambito del Doc PTR n 306 “Trattamento farmacologico della Colite Ulcerosa nell’adulto” in corso di aggiornamento:
 - la modifica della Raccomandazione 4 che definisce i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili e
 - la nuova Raccomandazione 5 che recepisce i criteri di rimborsabilità SSN definiti da AIFA per iniziare un trattamento con tofacitinib e riporta i dati di sicurezza per i farmaci JAK inibitori.

MOTIVAZIONI DELLA CRF**Quesito 4 del Doc PTR n. 306 "Trattamento farmacologico della Colite Ulcerosa nell'adulto"****Quesito 4****Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?****Quali i criteri di scelta fra i biologici disponibili?****Quali i dati di sicurezza per i farmaci biologici?****RACCOMANDAZIONE**

Il Gruppo di Lavoro concorda che **nei pazienti con CU di grado moderato-grave il ricorso a un biologico deve essere considerato**, in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:**

- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale/endovenosa.
- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio benefico/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina

Dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro ritiene che **adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustekinumab siano efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della CU di grado moderato-grave.**

Rispetto alla definizione del loro posto in terapia, **esprime le seguenti considerazioni:**

- la maggior parte degli studi sono verso placebo;
- è presente un unico studio di confronto "testa a testa" fra vedolizumab EV e adalimumab SC;
- non sono presenti studi di confronto diretto fra VDZ e INF per entrambe le vie di somministrazione;
- solo infliximab EV ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella CU grave
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;

e formula le seguenti raccomandazioni:

- ◆ **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) **dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa** l'uso di infliximab EV (originatore o biosimilare) deve sempre essere considerato;
- ◆ **nei pazienti con CU moderata** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), poiché le evidenze disponibili non consentono di definire il posto in terapia di **ADA, GOL, INF, VDZ e UST**, la scelta del primo trattamento con biologico dovrebbe avvenire **caso per caso** sulla base dei seguenti elementi clinici:
 - valutazione attenta del grado di attività della malattia;
 - disponibilità di dati solidi di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo;
 - presenza di controindicazioni/intolleranza ai diversi farmaci;
 - presenza di patologie associate (vedi descrizione nel testo);
 - tubercolosi latente in profilassi antitubercolare.
- ◆ le formulazioni di infliximab e vedolizumab per somministrazione sottocutanea possono essere considerate nei pazienti con risposta clinica stabile dopo l'infusione di almeno due dosi per via endovenosa.

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, la scelta terapeutica fra i farmaci disponibili, dovrà tener conto anche del **migliore rapporto costo/opportunità**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere adottata nell'uso della terapia con farmaci biologici (compreso vedolizumab) nel paziente di età molto avanzata e/o patologie associate, alla luce del rischio di infezioni gravi.

Il posto in terapia dei farmaci JAK inibitori è definito nel Quesito 5.

Quesito 5 del Doc PTR n. 306 “Trattamento farmacologico della Colite Ulcerosa nell’adulto”

Quesito 5

Quando iniziare un trattamento con tofacitinib?

Quali i dati di sicurezza per i farmaci JAK inibitori?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro concorda sui criteri di rimborsabilità definiti da AIFA nella scheda di prescrizione cartacea:

- **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10) il ricorso a tofacitinib deve essere considerato, **in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**
 - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
 - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

La scelta di tofacitinib non può prescindere da un’attenta valutazione dei fattori di rischio evidenziati da ripetuti alert di EMA e inseriti negli aggiornamenti della scheda tecnica di questo farmaco (RCP*):

- **Usò in pazienti di età superiore a 65 anni** “*In considerazione dell’aumento del rischio di infezioni gravi, infarto miocardico e tumori maligni con tofacitinib in pazienti di età superiore a 65 anni, tofacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate*”.
- **Tromboembolismo venoso (TEV):** “*tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio di TEV noti, indipendentemente dall’indicazione e dal dosaggio.....Tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento non è raccomandato nei pazienti affetti da CU che presentano fattori di rischio di TEV noti, a meno che non esista alcun trattamento alternativo adeguato....Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e interrompere la somministrazione di tofacitinib nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose o dall’indicazione*”
- **Eventi avversi cardiovascolari maggiori (tra cui infarto del miocardio).** “*Sono stati osservati eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in pazienti che assumevano tofacitinib.*”
- **Perforazioni gastrointestinali.** “*Negli studi clinici sono stati riportati eventi di perforazione gastrointestinale, sebbene il ruolo dell’inibizione di JAK in questi eventi non sia noto. Tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti che possono presentare un aumentato rischio di perforazione gastrointestinale (ad esempio, pazienti con una storia di diverticolite, pazienti in trattamento con corticosteroidi e/o farmaci antinfiammatori non steroidei).*”
- **Tumore maligno e disordini linfoproliferativi** “*Tofacitinib può influenzare le difese dell’ospite contro i tumori maligni*”.

Per quanto riguarda il rischio di riattivazione del virus dell’Herpes Zoster si sottolinea l’importanza della vaccinazione al fine della minimizzazione del rischio. Il vaccino da preferire è il vaccino a DNA ricombinante. Qualora non fosse possibile utilizzare questo vaccino, la somministrazione di un vaccino vivo attenuato dovrà avvenire almeno 4 settimane prima dell’inizio della terapia immunosoppressiva.

* **Aggiornamento RCP** (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#product-information-section> 20.10.2021). Accedendo a questo link è possibile visionare versioni più recenti dell’RCP le cui raccomandazioni potrebbero essere diverse da quelle qui descritte.

L04AA45 FILGOTINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, internista)

RIASSEGNATO ALLA VALUTAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO SUI FARMACI BIOLOGICI IN REUMATOLOGIA PER LE INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Jyseleca può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le Raccomandazioni rispetto al posto in terapia di tofacitinib nel trattamento della Rettocolite ulcerosa e rispetto al posto in terapia di tofacitinib, baricitinib, upadacitinib e filgotinib nel trattamento dell’Artrite reumatoide, al fine di rendere più omogenee le raccomandazioni per la prescrizione di questa classe di farmaci nei diversi ambiti specialistici (reumatologia e gastroenterologia), ha ritenuto di chiedere al Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici in reumatologia di rivedere la raccomandazione prodotta.

In particolare, la CRF chiede al Gruppo di Lavoro di collocare maggiormente il profilo di rischio-beneficio dei farmaci JAK inibitori rispetto al loro posto in terapia.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 161 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI CLOZAPINA NEL TRATTAMENTO DELLE PSICOSI GRAVI NEI PAZIENTI SEGUITI DAI SERVIZI PSICHIATRICI E DI SALUTE MENTALE E NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI COMPORTAMENTALI E PSICOSI NEI PAZIENTI CON MORBO DI PARKINSON”.

DECISIONE DELLA CRF

Su richiesta del Servizio Assistenza Territoriale, Area Salute mentale, la CRF ha rivisto il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di clozapina nel trattamento delle psicosi gravi nei pazienti seguiti dai servizi psichiatrici e di salute mentale e nel trattamento dei disturbi comportamentali e psicosi nei pazienti con Morbo di Parkinson” (Documento PTR n. 161*) al fine di definirne la durata temporale.

In considerazione della necessità di un monitoraggio stretto della conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili in particolare durante il periodo iniziale di trattamento con clozapina, al fine di scongiurare il rischio di leucopenia e neutropenia gravi potenzialmente associate al trattamento e di adeguare conseguentemente la posologia del farmaco, la CRF ha ritenuto di definire:

- una validità temporale massima per la prima prescrizione di 4 mesi;
- una validità temporale massima per i rinnovi della prescrizione di 6 mesi.

N06AX26 VORTIOXETINA - os, A RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti.”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento di vortioxetina in PTR come ulteriore opzione per il trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti. Sono incluse le formulazioni in classe A RR, mentre rimane escluso dal PTR il dosaggio da 20 mg, classificato in classe C RR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Secondo la classificazione del DSM-IV il disturbo depressivo maggiore è ricompreso nei disturbi depressivi e presenta le seguenti caratteristiche:

- a. *“presenza di almeno 5 dei seguenti segni/sintomi per almeno 2 settimane, per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni ed uno di essi deve essere umore depresso e perdita di interesse o piacere:*
 - *umore depresso, riportato dall’individuo o da altri;*

- *marcata diminuzione di interesse o piacere per le attività;*
 - *significativa perdita di peso oppure diminuzione o aumento dell'appetito;*
 - *insonnia o ipersonnia;*
 - *agitazione / rallentamento psicomotorio;*
 - *faticabilità o mancanza di energia;*
 - *sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati;*
 - *ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione;*
 - *pensieri ricorrenti di morte, ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio*
- b. *i sintomi causano disagio significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo etc.;*
- c. *l'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica".*

Sono disponibili in rimborsabilità numerose classi di antidepressivi; secondo l'albero decisionale riportato nelle Linee Guida del NICE sulla gestione e trattamento della depressione nell'adulto (2017) la scelta del farmaco deve considerare diversi fattori, tra cui: le caratteristiche cliniche del disturbo depressivo, la risposta precedente ad una eventuale terapia farmacologica, l'aderenza del paziente alla terapia stessa, la comparsa di eventi avversi, le possibili interazioni con terapie concomitanti (per altre patologie, anche della sfera psichiatrica), le preferenze del paziente ed, a parità di condizioni, anche i costi.

Vortioxetina è un antidepressivo che agisce modulando la neurotrasmissione di vari sistemi neurotrasmettitoriali (serotonina, noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, GABA, glutammato), attraverso l'interazione con i recettori 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, su cui è antagonista, con i recettori 5-HT_{1B}, su cui è agonista parziale, con i recettori 5-HT_{1A} su cui è agonista pieno. Inibisce, inoltre, il trasportatore della serotonina (5-HT).

Il farmaco è disponibile in compresse da 5, 10 e 20 mg ed in soluzione orale 20 mg/ml. Tutte le confezioni sono rimborsate SSN in classe A RR fatta eccezione per le compresse da 20 mg, classificate in classe C.

R03BB04 TIOTROPIO – soluzione inal, A RR.

RINVIO DELLA DECISIONE IN ATTESA DI ACQUISIZIONE DI ULTERIORI ELEMENTI IN RELAZIONE ALLA NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti adulti con asma, che sono al momento trattati con la combinazione di mantenimento a base di corticosteroidi per via inalatoria (budesonide ≥ 800 mcg/giorno o equivalente) e beta-2-agonisti a lunga durata d'azione, che hanno manifestato una o più riacutizzazioni gravi nel corso dell'ultimo anno".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha deciso di mantenere l'argomento in approfondimento in attesa dell'esito delle negoziazioni in corso da parte di AIFA delle associazioni precostituite LABA/LAMA/ICS per il trattamento dell'asma.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELL'ESITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI O INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
FARMACI PER IL TUMORE DEL COLON RETTO METASTATICO/NON OPERABILE - 1° LINEA DI TERAPIA NEI PAZIENTI CON INSTABILITÀ DEI MICROSATELLITI

L01FF02 PEMBROLIZUMAB– ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.
NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, microsatellite instability-high) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient) negli adulti".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 41 del 18 Febbraio 2022 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di pembrolizumab per l'uso "in monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, microsatellite instability-high) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient) negli adulti". Il farmaco è stato classificato in classe H OSP; AIFA ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica.

Il Parere del Gruppo di lavoro GReFO relativo all'uso di pembrolizumab in tale setting era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 14 ottobre 2021 (https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-ottobre-2021-approvato.pdf).

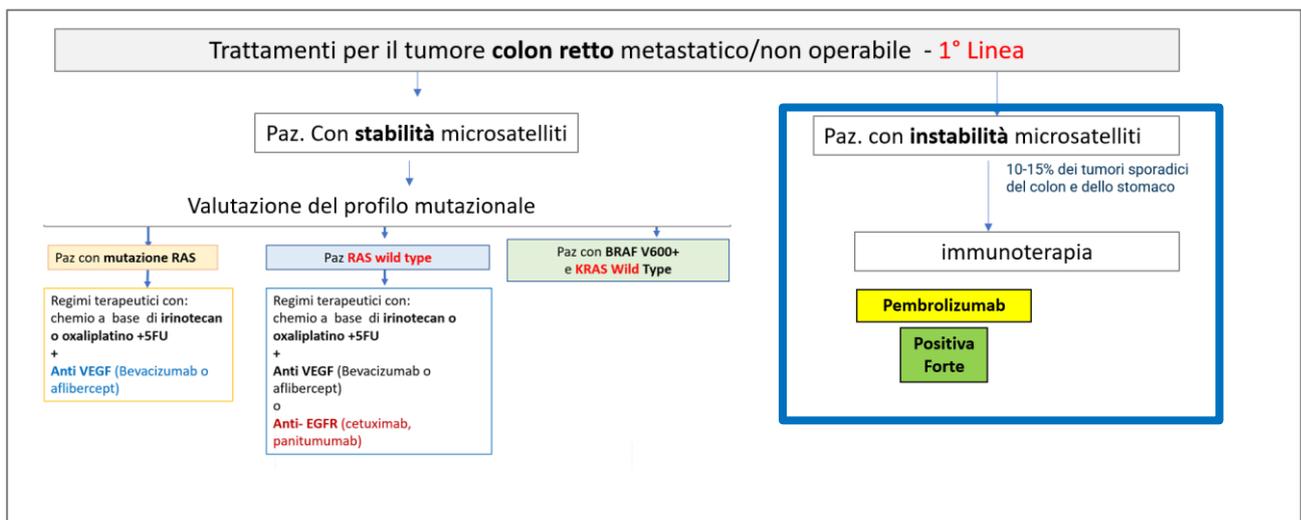
L'uso di pembrolizumab dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA e le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

Trattamento: pembrolizumab (instabilità dei microsatelliti)

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC) con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient), pembrolizumab in monoterapia deve essere utilizzato".

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore del colon retto metastatico/non operabile in 1° linea di terapia nei pazienti con instabilità microsatellitare (cornice blu).

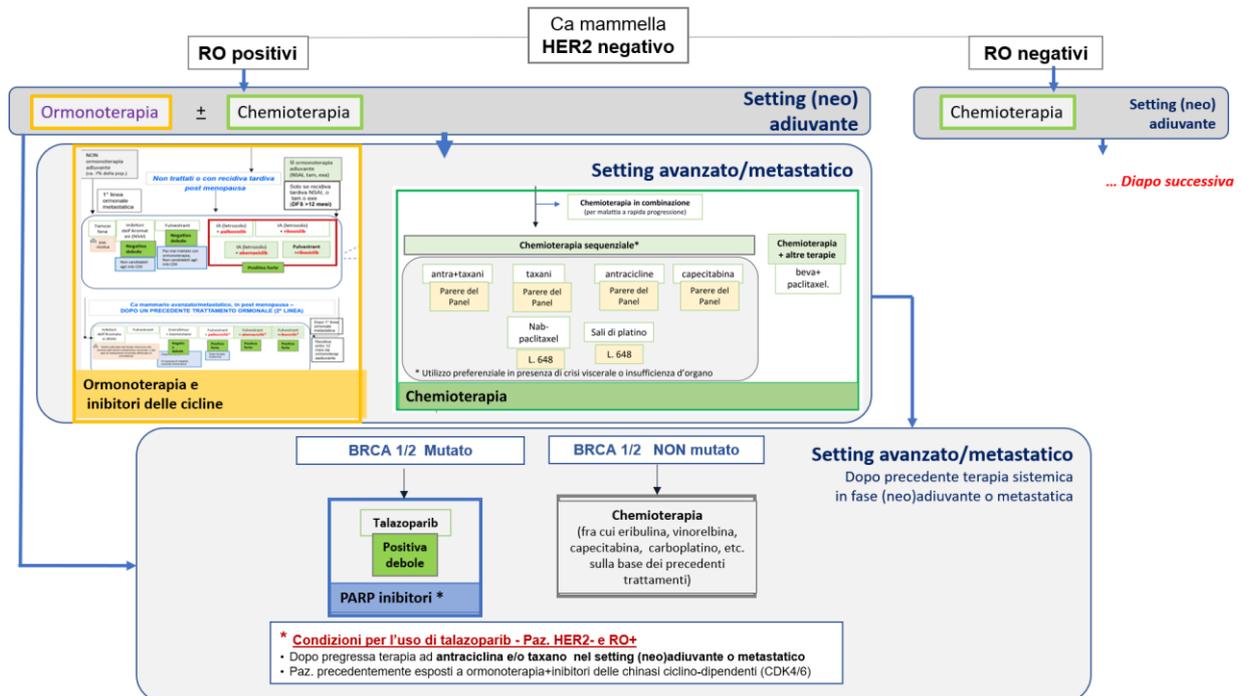


Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box giallo: farmaco con innovatività terapeutica piena. Numeri di uso atteso in fase di definizione.

RETTIFICA ALLA FLOWCHART DEI PARP-INIBITORI NEL TUMORE DELLA MAMMELLA RIPORTATA IN ALLEGATO ALLA DETERMINA NUM. 1334 DEL 26/01/2022 RELATIVA ALL'AGGIORNAMENTO DI OTTOBRE E NOVEMBRE 2021 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE, INTEGRATO DALLE DECISIONI DEL 17 GENNAIO 2022

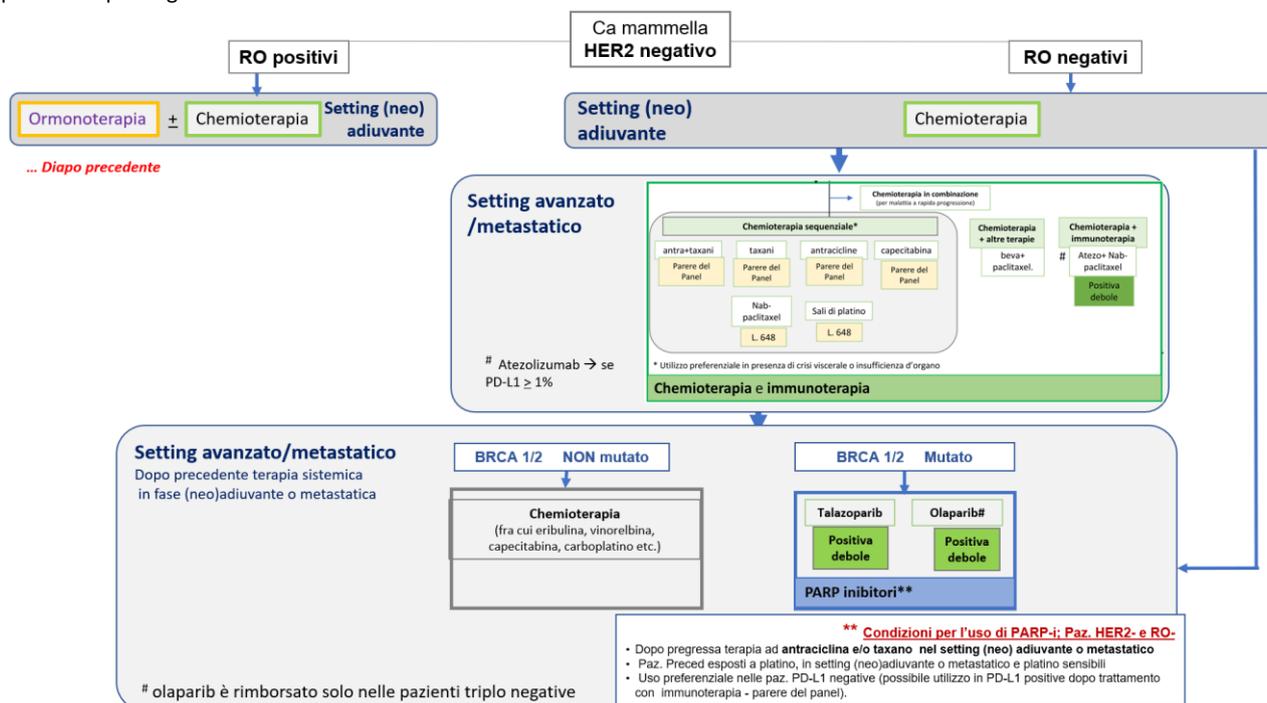
Di seguito si riporta la flow chart con le raccomandazioni GReFO sull'uso dei PARP-inibitori nel tumore della mammella HER2 negativo in stato avanzato, modificata rispetto a refusi rilevati nella precedente versione. La presente versione sostituisce quella precedentemente pubblicata.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della mammella HER2 negativo localmente avanzato o metastatico dopo precedente linea di terapia sistemica con antraciclina e/o taxano. Focus sul setting di pazienti HER2- e recettori ormonali positivi.



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

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della mammella HER2 negativo localmente avanzato o metastatico dopo precedente linea di terapia sistemica con antraciclina e/o taxano. Focus sul setting di pazienti triplo negativi.



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

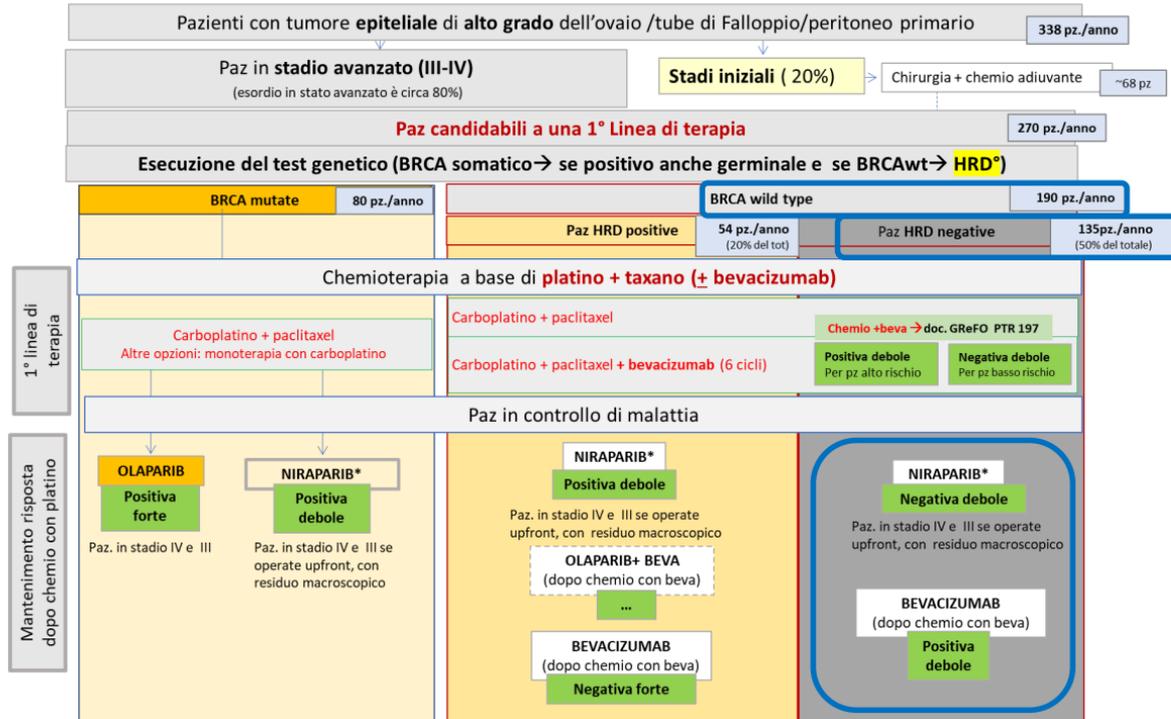
CORREZIONE REFUSO NELLA RACCOMANDAZIONE RELATIVA AL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELL'OVAIO RIPORTATA IN ALLEGATO ALLA DETERMINA NUM. 1334 DEL 26/01/2022 RELATIVA ALL'AGGIORNAMENTO DI OTTOBRE E NOVEMBRE 2021 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE, INTEGRATO DALLE DECISIONI DEL 17 GENNAIO 2022

A rettifica del refuso presente nel testo della raccomandazione pubblicata riguardante il trattamento con bevacizumab nel Setting 3: "Terapia di mantenimento in 1° linea Popolazione BRCA wild type/ HRD negativa (senza deficit della ricombinazione omologa)", in cui al posto di bevacizumab era stato riportato erroneamente niraparib, si riporta di seguito il testo corretto della raccomandazione:

Trattamento: bevacizumab in monoterapia [dopo chemio a base di platino con bevacizumab]
Raccomandazione: "Nelle pazienti adulte, con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA wild type in assenza di deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency (HRD), che sono in risposta dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino, **bevacizumab** potrebbe essere utilizzato [dopo chemio a base di platino con bevacizumab] (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-INCERTO**

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei PARP inibitori per la terapia di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti con tumore epiteliale, di alto grado, avanzato dell'ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo.

Focus nel setting: 3. Popolazione **BRCA wild type e HRD negativa** (cornice blu).



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

Il documento PTR n. 161* è agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)

FARMACI INNOVATIVI RECENTEMENTE NEGOZIATI, DA RENDERE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILI PER LE INDICAZIONI REGISTRATE

Nel rispetto di quanto previsto dall'art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, è reso disponibile, nelle more della valutazione da parte della CRF:

- **dupilumab** per il “trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni eleggibili per la terapia sistemica”.

All'estensione di indicazione in ambito pediatrico di dupilumab nel trattamento della dermatite atopica grave è stata riconosciuta l'innovatività piena (GU n.42 del 19.02.2022).

Classificazione SSN: H RNRL [su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra (confezione da 2 siringhe preriempite 200 mg) o dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, otorinolaringoiatra, pediatra (confezione da 2 siringhe preriempite 300 mg)]. Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.