



**COMMISSIONE REGIONALE  
APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA - CRAT**

**VERBALE RIUNIONE**

**RIUNIONE DEL 25/01/2022**

**INIZIO: ORE 14,00**

**TERMINE: ORE 19,00**

**I. Ordine del giorno**

Riunione convocata con nota avente protocollo  
0012228|08/11/2021|R\_MARCHE|ARS|ASF|P  
dal Dirigente PF Assistenza farmaceutica il giorno 6 aprile  
alle ore 14, presso Sala riunioni, 6 piano del Palazzo Rossini  
– Regione Marche – Ancona, con il seguente ordine del  
giorno:

1. Valutazione farmaci (vedi elenco allegato);
2. Varie ed eventuali.

## II. Presenti

Tabella con le presenze e assenze:

<b>NOMINATIVO</b>	<b>QUALIFICA</b>	<b>ENTE</b>	<b>PRESENZE</b>
<b>Armando Gozzini</b>	Direttore Agenzia Regionale Sanitaria Marche	ARS	assente
<b>Luigi Patregnani</b>	Dirigente PF Assistenza Farmaceutica	ARS	presente
<b>Giovanni Lagalla</b>	Dirigente PF Assistenza ospedaliera, emergenza-urgenza e ricerca	ARS	presente
<b>Adriana Pompilio</b>	Dirigente Farmacia Ospedaliera AOR Ancona	AOR	presente
<b>Mauro Mancini</b>	Dirigente Farmacia Ospedaliera AOMN	AOMN	presente
<b>Denise Feliciani</b>	Dirigente Farmacia Territoriale ASUR	ASUR	presente
<b>Chiara Rossi</b>	Dirigente Farmacia Ospedaliero ASUR	ASUR	presente
<b>Massimo Di Muzio</b>	Dirigente Farmacia Ospedaliero INRCA	INRCA	presente
<b>Massimo Palazzo</b>	Direttore Sanitario di un Presidio Ospedaliero del	ASUR	presente

	SSR		
<b>Giovanna Picciotti</b>	Direttrice di Distretto ASUR	ASUR	assente
<b>Roberto Ciccocioppo</b>	Farmacologo di una Università della Regione Marche	Università degli Studi di Camerino/Università degli Studi di Urbino Carlo Bo	presente
<b>Elisabetta Perazzini</b>	Medico di Medicina Generale (MMG)	FIMMG	presente
<b>Lorenzo Tartagni</b>	Pediatra di Libera Scelta (PLS)	FIMP	presente
<b>Massimiliano Petrelli</b>	Diabetologo	ARS Marche	presente
<b>Andrea Caprodossi</b>	Segretario	ARS	presente

### **III. Attività previste all'OdG**

#### **1. Valutazione farmaci**

In allegato le decisioni assunte dalla CRAT;

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOTE	DECISIONE DELLA COMMISSIONE
everolimus	AFINITOR		INSERIMENTO IN PTOR
formoterolo-glicopirronio	Bevespi Aerosphere	Nel PTOR sono già presenti analoghi del farmaco	NON AMMISSIONE IN PTOR
Tinzaparina	Innohep	inserimento in PTOR subordinata alla redazione del piano terapeutico regionale da parte degli specialisti del SSR	INSERIMENTO IN PTOR
entrectinib	Rozlytrek	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
tiotropio bromuro	Spiriva Respimat		INSERIMENTO IN PTOR
belantamab mafodotin	Blenrep	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
Acalabrutinib	Calquence	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
Luspatercept	Reblozyl	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
GUSELKUMAB	TREMFYA	PT, I CENTRI PRESCRITTORI SONO GLI STESSI INDIVIDUATI DALLA REGIONE PER LA STESSA INDICAZIONE	INSERIMENTO IN PTOR
USTEKINUMAB	STELARA	SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA, I CENTRI PRESCRITTORI SONO GLI STESSI INDIVIDUATI DALLA REGIONE PER LA STESSA INDICAZIONE	INSERIMENTO IN PTOR
DARATUMUMAB	DARZALEX	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
polatuzumab vedotin	Polivy	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
Dapaglifozin	FORXIGA	PT AIFA WEB BASED	INSERIMENTO IN PTOR
Ravulizumab	Ultomiris	REGISTRO AIFA, SI INSERISCE CON L'OPZIONE DI UTILIZZO DEL FARMACO CON MIGLIOR RAPPORTO COSTO/OPPORTUNITA' NELLE MORE DI VERIFICA DELL'HORIZON SCANNING DEI FARMACI BIOSIMILARI (ECLUZUMAB - BREVETTO SCADUTO)	INSERIMENTO IN PTOR
crizanlizumab	Adakveo	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR

## 2.1 Varie ed eventuali

Preso d'atto introduzione nel PTOR come da Gazzetta Ufficiale della Repubblica n. 290 del 06/12/2021, pubblica la Determina AIFA n. DG/1409/2021 e riporta il regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Zejula», con la seguente indicazione: «"Zejula" e' indicato come monoterapia

per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino». La classificazione ai fini della fornitura del medicinale è la seguente: Classe di rimborsabilità H, regime di dispensazione RNRL-oncologo. Zejula ® principio attivo Niraparib è un medicinale sottoposto a monitoraggio tramite registro. Il medicinale si presenta sotto forma di capsule rigide. Al farmaco è stata attribuito il requisito dell'innovazione terapeutica condizionata, in relazione all'indicazione terapeutica sopracitata e quindi è automaticamente inserito nel PTOR regionale.

## **2.2 Varie ed eventuali**

Premesso che l'ARS con nota avente prot. 0010498|22/09/2021|R\_MARCHE|ARS|ASF|P e con nota avente prot. 0010499|22/09/2021|R\_MARCHE|ARS|ASF|P ha individuato il CORM ONCOLOGIA MEDICA CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PRESCRIZIONE DI FARMACI SOTTOPOSTI A LIMITAZIONE – VITRAKVI E ROZLYTREK, si precisa che sia per Rozlytrek (per entrambe le indicazioni) che per VITRAKVI, AIFA ha dichiarato che nell'ambito di ciascuna regione l'inquadramento diagnostico avvenga presso un numero limitato di centri, in possesso della strumentazione necessaria e delle specifiche competenze, idealmente organizzati come Hub & Spoke in collegamento con le reti oncologiche regionali, per assicurare un equilibrio tra i volumi di lavoro espletati e le risorse richieste per l'aggiornamento tecnologico, la manutenzione, l'acquisizione e il mantenimento delle competenze. Si ritiene necessario che venga istituito un numero limitato di gruppi multidisciplinari per la valutazione delle alternative terapeutiche e l'interpretazione dei test diagnostici che comprendano, nella loro composizione minima, almeno un oncologo medico con esperienza in terapie a bersaglio molecolare, un anatomopatologo esperto in diagnostica molecolare, un

chirurgo, un radiologo, un radioterapista e un farmacista ospedaliero. Qualora nel centro identificato i test molecolari fossero effettuati in una struttura diversa dall'anatomia patologica, il pannello deve essere integrato dal patologo di questa struttura. A questo gruppo di lavoro possono essere affiancate stabilmente o nei casi in cui sia ritenuto necessario altre figure professionali come l'esperto in bioinformatica, il biologo molecolare o il farmacologo clinico che possano contribuire alla discussione dei casi, si ritiene essenziale che ciascun centro adotti un modello da seguire regolarmente per le proprie valutazioni. La fattibilità e il corretto funzionamento dell'organizzazione diagnostico-terapeutica sopra descritta dovranno essere rivalutate periodicamente per consentire eventuali aggiustamenti. La prima rivalutazione dovrebbe avvenire a distanza di circa dodici mesi.

Il centro prescrittore unico HUB ora è il CORM ONCOLOGIA MEDICA DELL'A.O.U. OSPEDALI RIUNITI – ANCONA nel quale è presente il gruppo Multidisciplinare come previsto dalla determina di autorizzazione ed è in possesso della strumentazione tecnologica necessaria.

Per tutte le richieste di autorizzazione alla prescrizione, dei sopra citati farmaci, che sono pervenute e che perverranno alla Regione Marche, si propone, in questa sede, che le Direzioni Sanitarie degli Enti del SSR si coordinino con la Regione, al fine di codificare un percorso per l'identificazione dei centri SPOKE, nei quali si potrà proseguire la terapia, una volta effettuata la diagnosi da parte del centro HUB sopra menzionato.

### **2.3 Varie ed eventuali**

Vista la richiesta di chiarimenti, inviata dalla ditta SANOFI, in merito ad una precedente valutazione della CRAT che raccomandava l'uso di insulina GLARGINE utilizzando il prodotto ABASAGLAR in quanto, a parità di efficacia, vantaggioso dal punto di vista economico; vista l'analisi economica presentata, dalla quale si evince che il vantaggio economico apparente rilevato sul prezzo "a confezione" viene annullato se si analizza il prezzo "a unità di insulina", la CRAT raccomanda l'uso di insulina glargine nelle due formulazioni: Abasaglar e Toujeo.

## **2.4 Varie ed eventuali**

La G.U. n. 248 del 3/12/2021 pubblica la Determina n. DG/1391/2021: Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione del medicinale per uso umano «Darzalex», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.

Si prende atto dell'introduzione in PTOR della nuova formulazione in soluzione iniettabile solo per uso sottocutaneo: flaconcino da 15 mL contiene 1.800 mg di daratumumab (120 mg/mL).

## **2.5 Varie ed eventuali**

Riguardo alla problematica “prescrizione semestrale di farmaci PCSK9” la dottoressa Rossi e il Dott. Patregnani fanno presente che, da loro contatti con gli informatici di AREAS, è emersa la possibilità di realizzare tale progetto. Entrambi si impegnano a contattare gli informatici e chiedere un disegno di tale procedura con eventuale previsione di spesa da valutare poi insieme alla dottoressa Sisti.

## **2.6 Varie ed eventuali**

Riguardo le richieste pervenute alla CRAT dal Prof. Sarzani si fa presente che:

domanda 1) Come si evince dal punto 2.5 stiamo lavorando in tal senso

domanda 2) Con la presente seduta la CRAT autorizza, in base alle norme AIFA, la prescrizione di SGLT2i a tutte le cardiologie, tutte le geriatrie, tutte le medicine interne e tutte le endocrinologie delle Marche

domanda 3) la CRAT non ha mai limitato l'uso di statine con o senza associazione di ezetimibe, purchè vengano rispettate le norme AIFA della nota 13, sulle quali non abbiamo potere di modifica.

## 2.7 Varie ed eventuali

Riguardo la richiesta di precisazioni pervenute dalla ditta Shionogi, pur non esistendo studi di confronto diretto in quanto gli studi registrativi dei due farmaci si sono svolti quasi in parallelo, in Italia il Mulpleo è stato commercializzato prima rispetto al Doptelet ma circa la presenza dei due farmaci sul mercato è d'obbligo dire che l'FDA ha rilasciato l'autorizzazione prima per il Doptelet e successivamente ha autorizzato il Mulpleo.

Riguardo alla maneggevolezza della terapia o alla finestra terapeutica entro cui eseguire la procedura chirurgica, dal prospetto estrapolato dalle schede tecniche dei due farmaci, si può apprezzare che sebbene i due schemi posologici sembrino molto diversi, in realtà la procedura chirurgica può avvenire 9 giorni dopo l'inizio della terapia nel caso del Mulpleo e 10-13 giorni dopo l'inizio della terapia con Doptelet.

Principio attivo (Brand)	Indicazione autorizzata e rimborsata	Posologia secondo scheda tecnica	Tempistiche e ulteriori note secondo quanto indicato in scheda tecnica									
<b>Lusutrombopag (Mulpleo®)</b>	Treatmento della trombocitopenia severa in pazienti adulti affetti da malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive.	3mg/die per 7 giorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>La procedura deve essere eseguita dal giorno 9 dopo l'inizio del trattamento con lusutrombopag.</li> <li>Prima della procedura deve essere misurata la conta piastrinica.</li> </ul>									
<b>Avatrombopag (Doptelet®)</b>	Trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva	La dose giornaliera raccomandata deve essere definita in funzione della conta piastrinica del paziente secondo il seguente schema:	<ul style="list-style-type: none"> <li>La somministrazione deve iniziare da 10 a 13 giorni prima della data prevista per la procedura e il paziente deve sottoporsi alla procedura da 5 a 8 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose di avatrombopag.</li> <li>Prima della procedura deve essere misurata la conta piastrinica.</li> </ul>									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Conta piastrinica (x10<sup>9</sup>/L)</th> <th>Dose/die</th> <th>Durata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;40</td> <td>60 mg (3 cpr da 20 mg)</td> <td>5 giorni</td> </tr> <tr> <td>da ≥40 a &lt;50</td> <td>40 mg (2 cpr da 20 mg)</td> <td>5 giorni</td> </tr> </tbody> </table>		Conta piastrinica (x10 <sup>9</sup> /L)	Dose/die	Durata	<40	60 mg (3 cpr da 20 mg)	5 giorni	da ≥40 a <50	40 mg (2 cpr da 20 mg)	5 giorni
		Conta piastrinica (x10 <sup>9</sup> /L)		Dose/die	Durata							
<40	60 mg (3 cpr da 20 mg)	5 giorni										
da ≥40 a <50	40 mg (2 cpr da 20 mg)	5 giorni										

La motivazione per cui il Doptelet viene indicato come farmaco di scelta deriva dai dati degli studi registrativi in quanto da questi emergono comunque maggiori informazioni:

Avatrombopag ha la possibilità di personalizzare il dosaggio in base alla conta piastrinica

**I pazienti con epatopatia cronica di grado più severo - Child Pugh C - sono stati inclusi negli studi clinici su avatrombopag,** mentre non lo sono stati negli studi su lusutrombopag.

La popolazione arruolata negli studi registrativi di avatrombopag è più eterogenea mentre lo studio L-PLUS 1n su Mulpleo è stato condotto esclusivamente su pazienti asiatici e coinvolgeva solo 97 pazienti.

I dati su Mulpleo derivano inoltre da studi in cui le procedure chirurgiche nello studio registrativo di maggiori dimensioni PLUS-2 erano rappresentate per oltre il 50% da pratiche endoscopiche a basso rischio di sanguinamento e solo per il 29% da procedure a rischio moderato alto, negli studi su avatrombopag le procedure erano a basso rischio per il 60%; ma le procedure a rischio moderato erano il 17.2% e ad alto rischio erano il 22%.

Tuttavia una Review del 2020 (Health Technol Assess. 2020 Oct;24(51)) ha mostrato che l'aggiunta di avatrombopag o lusutrombopag è risultata superiore alla normale terapia clinica nell'evitare la trasfusione di piastrine ma i benefici appaiono modesti e con un costo elevato per QALY.

Rispetto alla necessità di ricorrere alle terapie di salvataggio in caso di emorragie, avatrombopag appare essere superiore.

Nella valutazione del rapporto costo-efficacia di lusutrombopag e avatrombopag, è stato riscontrato che, nonostante l'efficacia di questi nell'evitare le trasfusioni di piastrine prima dell'intervento chirurgico, il guadagno aggiuntivo a lungo termine in anni di vita aggiustati per la qualità era molto piccolo, il risparmio sui costi derivanti dall'evitare le trasfusioni di piastrine erano più che compensati dal costo del farmaco.

Considerato che la letteratura sembra concorde sulla necessità di acquisire ulteriori dati per entrambe le molecole sulla sicurezza a lungo termine; visto inoltre che, AIFA ha espresso parere non favorevole sull'innovatività per bisogno terapeutico moderato, valore terapeutico aggiunto scarso e qualità delle evidenze moderata evidenziando che lo standard di cura rimane sempre la trasfusione piastrinica, si potrebbe lasciare la possibilità ad ogni Area Vasta di

scegliere uno solo tra i due farmaci considerato che un farmaco orale nella gestione della trombocitopenia in questa categoria di pazienti può rappresentare un'opportunità sia per il SSN, in termini di impatto organizzativo che per il paziente.



CRAT



25-gen-22

QUALIFICA	NOME E COGNOME	QUALIFICA	AZIENDA	MAIL	presenze
Presidente	Aramando Gozzini	Direttore Agenzia Regionale Sanitaria Marche	ARS		
Componente 1 coordinatore	Luigi Patregnani	Dirigente PF Assistenza Farmaceutica	ARS	<a href="mailto:luigi.patregnani@regione.marche.it">luigi.patregnani@regione.marche.it</a>	<i>Patregnani</i>
Componente 3	Giovanni Lagalla	Dirigente PF Assistenza ospedaliera, emergenza-urgenza e ricerca	ARS	<a href="mailto:giovanni.lagalla@regione.marche.it">giovanni.lagalla@regione.marche.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 4	Adriana Pompilio sostituta Elena Lamura	Dirigente Farmacia Ospedaliera AOR Ancona	AOR	<a href="mailto:adriana.pompilio@ospedaliriuniti.marche.it">adriana.pompilio@ospedaliriuniti.marche.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 5	Mauro Mancini sostituto Ilaria Tommasini	Dirigente Farmacia Ospedaliera AOMN	AOMN	<a href="mailto:mauro.mancini@ospedalimarchenord.it">mauro.mancini@ospedalimarchenord.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 6	Denise Feliciani	Dirigente Farmacia Territoriale ASUR	ASUR	<del><a href="mailto:andrea.feliciani@sanita.marche.it">andrea.feliciani@sanita.marche.it</a></del>	PRESENTE ONLINE
Componente 7	Chiara Rossi sostituta Sara Salvadori	Dirigente Farmacia Ospedaliero ASUR	ASUR	<a href="mailto:chiara.rossi@sanita.marche.it">chiara.rossi@sanita.marche.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 8	Massimo Di Muzio	Dirigente Farmacia Ospedaliero INRCA	INRCA	<a href="mailto:m.dimuzio@inrca.it">m.dimuzio@inrca.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 9	Massimo Palazzo sostituto Sonia Bacelli	Direttore Sanitario di un Presidio Ospedaliero del SSR	ASUR	<a href="mailto:massimo.palazzo@sanita.marche.it">massimo.palazzo@sanita.marche.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 10	Giovanna Picciotti	Direttore di Distretto ASUR	ASUR	<a href="mailto:giovanna.picciotti@sanita.marche.it">giovanna.picciotti@sanita.marche.it</a>	—
Componente 11	Roberto Ciccocioppo sostituto Orazio Cantoni	Farmacologo di una Università della Regione Marche	UNICAM/Università degli Studi di Urbino Carlo Bo	<a href="mailto:roberto.ciccocioppo@unicam.it">roberto.ciccocioppo@unicam.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 12	Maria Elisabetta Perazzini sostituto Francesco Freddo	Medico di Medicina Generale (MMG)	FIMMG	<a href="mailto:elisabettaperazzini@libero.it">elisabettaperazzini@libero.it</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 13	Lorenzo Tartagni	Pediatra di Libera Scelta (PLS)	FIMP	<a href="mailto:lorenzotartagni@gmail.com">lorenzotartagni@gmail.com</a>	PRESENTE ONLINE
Componente 14	Massimiliano Petrelli	Dirigente Medico SOD CLINICA DI ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO	AOR	<a href="mailto:massimiliano.petrelli@ospedaliriuniti.marche.it">massimiliano.petrelli@ospedaliriuniti.marche.it</a>	<i>M Petrelli</i>
Segretario	Andrea Caprodossi	Segretario	ARS	<a href="mailto:andrea.caprodossi@regione.marche.it">andrea.caprodossi@regione.marche.it</a>	<i>AC</i>