

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 1440 del 26/01/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/1620 del 25/01/2023

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO NOVEMBRE 2022 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE.

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

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

Responsabile del procedimento: Elisa Sangiorgi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

- n. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 14388 del 25/07/2022 "Conferma dei componenti e del coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco di cui alla Determinazione 22770 del 18 dicembre 2020 fino al completamento del processo di riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare e comunque non oltre il 31 dicembre 2022";
- n. 10434 del 31/05/2022 "Aggiornamento 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, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna, già approvata con Determinazione 1896 del 4/2/2019"

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 25377 del 28/12/2022, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 20 ottobre 2022;
- il 17 novembre 2022 la CRF si è riunita nuovamente;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<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 determinazione del RPCT della Giunta regionale n. 2335/2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal d.lgs. n. 33/2013-Anno 2022";

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 1846 del 2 novembre 2022, recante "Piano integrato delle attività e dell'organizzazione 2022-2024";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

- n. 771 del 24/05/2021 che conferisce fino al 31/05/2024 l'incarico di Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT) per le strutture della Giunta della Regione Emilia-Romagna e degli Istituti e Agenzie regionali, di cui all'art. 1 comma 3 bis, lett. b) della L.R. n. 43 del 2001;

- n. 324 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'Ente e gestione del personale";

- n. 325 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale" delibere riorganizzazione;

- n. 426/2022 "Riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia";

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 19384 del 13/10/2022 di "Conferimento di incarico dirigenziale presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare" con cui è stato conferito l'incarico di dirigente dell'"Area Governo del farmaco e dei dispositivi medici";

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantuno documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi dell'art. 7 bis comma 3 del D. Lgs. 33/2013, così come previsto dalla Determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Elisa Sangiorgi

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 17 NOVEMBRE 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

A07EA06 BUDESONIDE (compresse orodispersibili) – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, gastroenterologo), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di budesonide in compresse orodispersibili per l’indicazione “trattamento dell’esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni)”. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: gastroenterologo, internista), PHT.

La CRF sottolinea che le principali prove a supporto dell’efficacia del farmaco derivano dallo studio EOS-1, un RCT condotto in pazienti con malattia attiva clinicamente ed istologicamente nonostante il trattamento con PPI a dose piena per almeno 4 settimane.

Nello stesso studio solo l’11% circa dei pazienti ha assunto la budesonide in associazione con il PPI e l’analisi per sottogruppi non stratificati condotta sul piccolo numero di pazienti trattati anche con PPI non consente di trarre risultati conclusivi sull’uso dei due farmaci in associazione.

Va, inoltre, considerato che nei pazienti che raggiungono la remissione rimangono da definire la durata la posologia ottimale del trattamento con budesonide.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, la CRF ritiene che la decisione se effettuare la terapia di mantenimento una volta ottenuta la remissione debba essere valutata caso per caso tenendo conto:

- della gravità dei segni/sintomi nel singolo paziente;
- della risposta ottenuta;
- degli eventi avversi associati, in particolare la candidiasi esofagea, evento avverso comune associato al trattamento con steroidi topici.

La CRF ritiene, inoltre, che al fine del monitoraggio dell’uso ottimale del farmaco, l’erogazione debba essere riservata all’esclusiva Distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’Esofagite Eosinofila (EE) è una malattia cronica immunomediata all’esofago caratterizzata clinicamente da sintomi legati alla sua localizzazione (disfagia, dolore toracico non associato alla deglutizione fino ad una compromissione dell’alimentazione) ed istologicamente da una infiammazione prevalentemente eosinofila. Altre cause di eosinofilia esofagea devono essere escluse.

La sua patogenesi non è stata ancora del tutto chiarita: l’ipotesi attualmente più accreditata è che fattori genetici, immunitari ed ambientali ancora non ben caratterizzati contribuiscano ad uno squilibrio nella produzione di citochine proinfiammatorie a livello della mucosa esofagea con richiamo di eosinofili le cui citochine chemotattiche favoriscono processi di rimodellamento che determinano fibrosi subepiteliale e formazione di stenosi.

EE può comparire a qualunque età, ma il picco si ha intorno ai 35-50 anni, con predominanza nel sesso maschile; si associa frequentemente a malattie allergiche, tra cui asma, rinite allergica, dermatite atopica e manifestazioni di allergie alimentari.

La diagnosi è endoscopica (secondo rigidi criteri istologici) e prevede l’esclusione di altre patologie come la malattia da reflusso gastroesofageo (entità nosologica distinta ma non infrequentemente associata alla EE) malattia celiaca, malattia di Crohn ed altre.

La malattia ha impatto sulla qualità di vita e comporta il rischio di complicazioni a lungo termine come fibrosi esofagea, stenosi esofagee con necessità di manovre di dilatazione esofagea e, molto raramente, perforazione dell’esofago. Non si associa a carcinoma esofageo né ad una ridotta aspettativa di vita.

In base ai dati disponibili l’incidenza stimata è di 1-20 nuovi casi/anno ogni 100.000 residenti (valore medio 7) e la prevalenza è di 13-49 persone su 100.000 residenti.

La principale Consensus europea di riferimento per la diagnosi ed il trattamento dell'esofagite eosinofila [Lucendo AJ et al 2017]¹, redatta quando come steroide topico venivano utilizzati fluticasone o budesonide in varie formulazioni (puff deglutiti da inalatori, sospensione, miscele viscosi, compresse effervescenti), riporta:

- una raccomandazione positiva forte, basata su prove considerate di qualità moderata, a supporto dell'uso dei PPI, in quanto hanno dimostrato di indurre la remissione clinica ed istologica della EE;
- una raccomandazione positiva forte, basata su prove considerate di qualità alta, a supporto dell'uso dei corticosteroidi topici per l'induzione della remissione istologica dell'EE;
- una raccomandazione positiva forte, basata su prove di qualità bassa per l'uso di PPI o corticosteroidi topici come terapia di 1° linea per la EE. Nella raccomandazione si precisa che la scelta terapeutica deve essere condivisa con il paziente, che i due trattamenti sono considerati intercambiabili nel tempo e che l'efficacia deve essere valutata mediante follow up endoscopico dopo un trattamento iniziale di 6-12 settimane;
- sia per i corticosteroidi topici che per i PPI viene espressa una raccomandazione positiva forte, basata su prove di qualità bassa, sulla prosecuzione della terapia al fine di mantenere la remissione nei pazienti responder.

Non viene espressa alcuna raccomandazione sull'uso di budesonide e PPI in associazione.

La formulazione in compresse orodispersibili di budesonide è stata recentemente autorizzata ed è rimborsata SSN per il trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) in pazienti adulti.

Secondo quanto riportato in RCP, la compressa orodispersibile deve essere assunta dopo un pasto, ponendola sulla punta della lingua e premendola delicatamente contro il palato. Il tempo di dissoluzione è di circa due minuti. Il materiale disciolto va deglutito poco per volta con la saliva, mentre la compressa orodispersibile si disintegra. Occorre attendere almeno 30 minuti prima di mangiare o bere o prima dell'igiene orale.

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'EE.

La posologia raccomandata per la terapia iniziale è di 2 mg/die, suddivisi in 2 somministrazioni da 1 mg al mattino e alla sera. La durata abituale del trattamento è di 6 settimane. Nei pazienti che non rispondono in modo adeguato in queste 6 settimane, il trattamento può essere prolungato fino a 12 settimane.

La posologia raccomandata per il mantenimento della remissione è di 1 mg/die (0,5 mg al mattino e 0,5 mg alla sera), o 2 mg/die (1 mg al mattino e 1 mg alla sera), a seconda delle esigenze cliniche individuali del paziente; la dose di mantenimento di 1 mg di budesonide BID è raccomandata nei pazienti con anamnesi di malattia di lunga durata e/o infiammazione dell'esofago particolarmente rilevante nella fase acuta della malattia.

¹ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology Journal 2017, 5: 335-58.

TROMBOCITOPENIA IMMUNE (ITP) CRONICA

BO2BX09 FOSTAMATINIB - os H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline in vena e refrattari o che presentino controindicazioni ad almeno uno tra TPO-RA e rituximab”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per fostamatinib, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per l’indicazione rimborsata “trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline in vena e refrattari o che presentino controindicazioni ad almeno uno tra TPO-RA e rituximab” ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Fostamatinib è classificato in classe H RRL (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o specialisti: ematologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: fostamatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune (ITP) cronica, refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline ev e refrattari a rituximab* o ad un agonista della trombopetina-TPO/RA* (romiplostim, eltrombopag) **fostamatinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

*se non controindicato

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE-INCERTO**

RECEPIMENTO DELLA DETERMINA AIFA DI RINEGOZIAZIONE DI RANOLAZINA.

ABOLIZIONE DEL MODULO DI RICHIESTA DI RANOLAZINA (ALLEGATO AL DOCUMENTO PTR N. 123).

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la Determina di rinegoziazione di ranolazina (G.U. n. 249 del 24.10.2022), con cui AIFA ha:

- confermato la rimborsabilità a carico del SSN del farmaco come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale;
- reintrodotta un Piano terapeutico cartaceo per la prescrizione del farmaco, da compilarsi a cura di medici ospedalieri o di cardiologi, internisti, geriatri operanti in regime SSN. Secondo quanto disposto dalla Determina, tale Piano dovrà essere utilizzato da subito per le nuove prescrizioni mentre per i pazienti in prosecuzione di terapia è prevista un’adozione graduale nell’arco di un periodo di tre mesi². Il Piano terapeutico ha una validità massima di 3 mesi per la 1° prescrizione (titolazione del dosaggio) e di 12 mesi per le prescrizioni successive (mantenimento);
- escluso il farmaco dal PHT.

² Tale termine è stato successivamente esteso ad un massimo di 6 mesi, al fine di garantire la continuità terapeutica (G.U. n. 17 del 21.01.2023).

Di conseguenza è eliminato dal PTR il Modulo di richiesta di ranolazina (Allegato al Documento PTR n. 123*).

Inoltre, poiché da un'analisi effettuata sulla base del flusso FED, è emerso che una percentuale rilevante di pazienti assume ranolazina alla dose stabile di 375 mg x 2 volte/die (indicata in scheda tecnica come dose iniziale di titolazione e come dose di mantenimento nei pazienti che non tollerano la posologia abituale raccomandata di 500 mg x 2/die) senza che sia mai stata valutata l'efficacia e la tollerabilità della dose di 500 mg x 2 volte/die come previsto dall'RCP, la Commissione Regionale del Farmaco ha sottolineato l'importanza che a livello di ciascuna Azienda sanitaria venga attivato un percorso di analisi dell'appropriatezza prescrittiva di questo farmaco.

SPLENOMEGALIA IN PAZIENTI CON MIELOFIBROSI PRIMARIA O POST POLICITEMIA VERA O POST-TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

L01EJ02 FEDRATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: ematologo, internista, geriatra), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per fedratinib per il “trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib” ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei due setting di terapia considerati (pazienti naïve e pazienti precedentemente esposti ad anti-JAK), come di seguito riportato.

Il farmaco è classificato in classe H-RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: ematologo-internista-geriatra) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Setting: pazienti naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata

Trattamento: fedratinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con splenomegalia correlata alla malattia o con sintomi per mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata **fedratinib non potrebbe/non dovrebbe essere utilizzato**”.

Raccomandazione **NEGATIVA** (split fra debole e forte), formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-sfavorevole**.

Setting: pazienti naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata

Trattamento: ruxolitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale, con rischio intermedio II o alto, **ruxolitinib potrebbe essere utilizzato** per il trattamento della splenomegalia sintomatica o degli altri sintomi correlati alla malattia (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**.

Setting: pazienti precedentemente trattati con inibitori della chinasi Janus-associata

Trattamento: fedratinib

Raccomandazione: Nei pazienti adulti con splenomegalia correlata alla malattia o con sintomi per mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono stati trattati con ruxolitinib, **fedratinib 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**.

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA

L01FC02 ISATUXIMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in combinazione con carfilzomib e desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una e non più di 3 linee di terapia precedenti. Sono esclusi dalla rimborsabilità i pazienti con “primary refractory disease” e i pazienti pretrattati con carfilzomib o refrattari /intolleranti ad un precedente trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di isatuximab “in combinazione con carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO confermando le precedenti raccomandazioni prodotte per i farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO (2° STEP) - PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE

Trattamento: isatuximab+carfilzomib+desametasone (IsaKd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, dopo almeno una linea di terapia, **isatuximab** in associazione a **carfilzomib e desametasone** (Isa Kd) **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: pomalidomide+bortezomib+desametasone (PomaVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **pomalidomide** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Poma-Vd) **potrebbe essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: daratumumab+bortezomib+desametasone (DaraVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Dara Vd) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

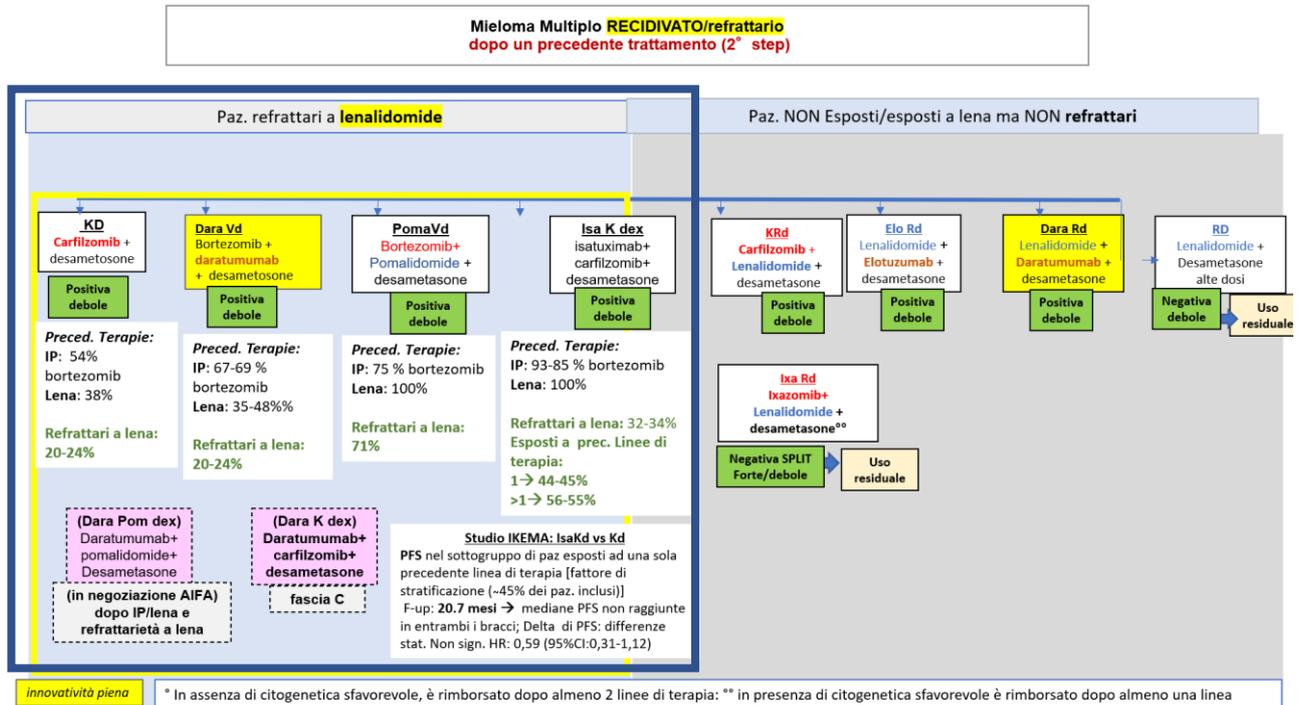
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: carfilzomib+desametasone (Kd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **carfilzomib** in associazione a **desametasone** (Kd) 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**

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo un precedente trattamento. Focus sul setting di pazienti refrattari a lenalidomide (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA. Sfondo del box giallo: farmaco con innovatività terapeutica piena.

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE PRECEDENTI LINEE DI TERAPIA - SETTING: PAZIENTI DOPO PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UN INIBITORE DEL PROTEASOMA E UN IMMUNOMODULATORE

Trattamento: elotuzumab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **elotuzumab** in associazione a **pomalidomide** e **desametasone** (Elo- Pd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: isatuximab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **isatuximab** in associazione a **pomalidomide** e **desametasone** (Elo- Pd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

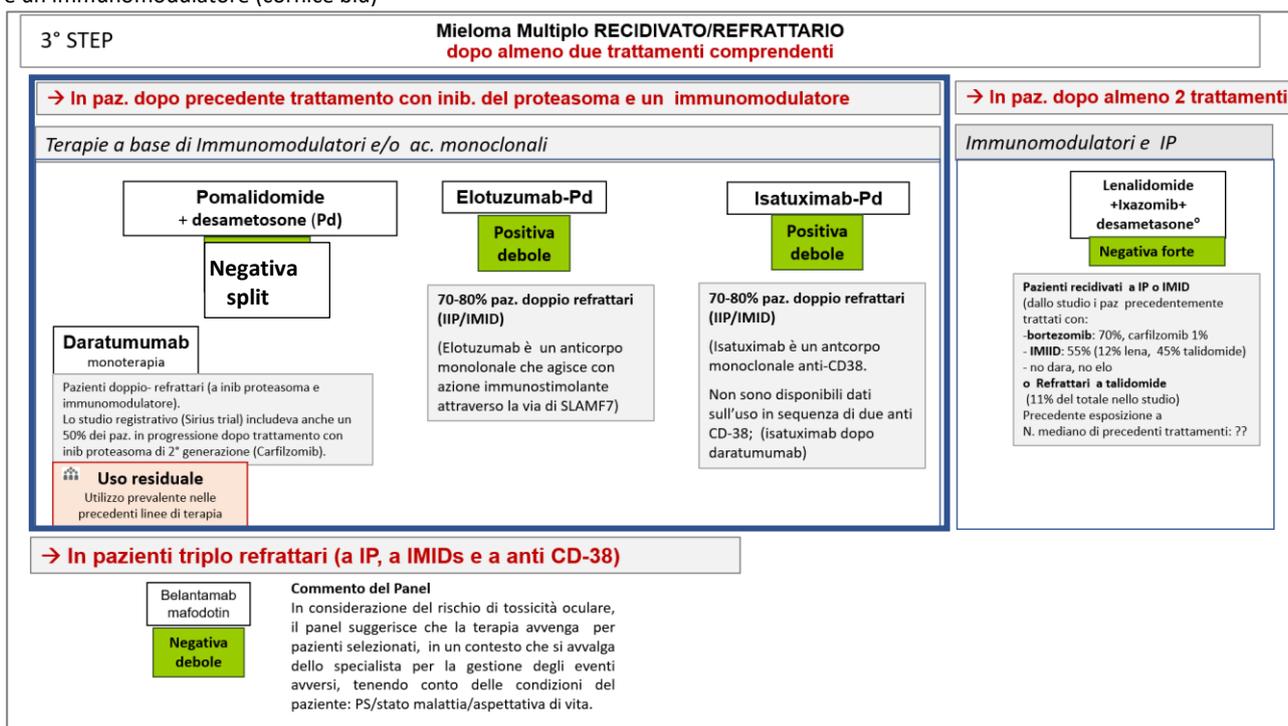
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: pomalidomide+desametasone (PD)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **pomalidomide** in associazione a **desametasone** (PD) **non dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti dopo precedente trattamento con inibitore del proteasoma e un immunomodulatore (cornice blu)



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

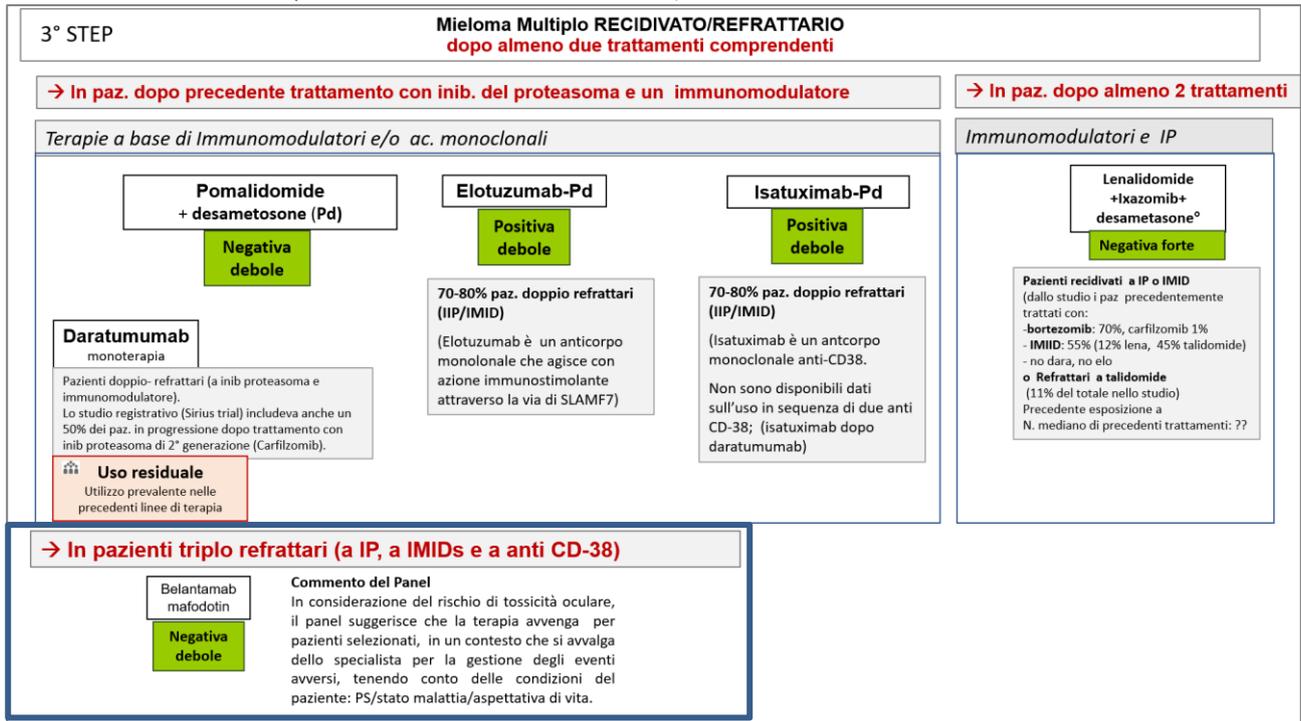
MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA – SETTING: PAZIENTI TRIPLO REFRATTARI

Trattamento: Belantamab mafodotin

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, con refrattarietà all'ultima linea di terapia, **belantamab mafodotin non dovrebbe** essere utilizzato (se non se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).”

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti triplo refrattari (a inibitore del proteasoma, immunomodulatore e anticorpo monoclonale anti-CD38, cornice blu)



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

MESOTELIOMA PLEURICO NON RESECABILE

L01FF01 NIVOLUMAB - ev, H OSP
L01FX04 IPILIMUMAB – ev, H OSP

REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “nivolumab in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “nivolumab in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile ad istologia non epitelioide”.

Per l'indicazione è riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a ipilimumab per il “trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epitelioide”, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata del trattamento di combinazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

La rimborsabilità negoziata da AIFA definisce il setting di terapia per i pazienti con “istologia non epitelioide”.

I farmaci nivolumab ed ipilimumab sono classificati in classe H OSP e la loro prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. È riconosciuta alla combinazione nivolumab+ipilimumab l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/49_OPDIVO_scheda_innovativita_GRADE_ipilimumab.pdf

Trattamento: nivolumab+ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile, con istologia non epitelioide, nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere utilizzato”.

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

Trattamento: chemioterapia a base di platino e pemetrexed

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile, con istologia non epitelioide, la chemioterapia a base di platino e pemetrexed **non deve essere** utilizzato”.

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

CARCINOMA DEL COLON RETTO (CRC) METASTATICO CON ELEVATA INSTABILITÀ DEI MICROSATELLITI (MSI-H) - DOPO UNA 1°LINEA

L01FF01 NIVOLUMAB - ev, H OSP

L01FX04 IPILIMUMAB – ev, H OSP

REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “nivolumab in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a ipilimumab per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fuoropirimidina”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. I farmaci nivolumab ed ipilimumab sono classificati in classe H OSP e la loro prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

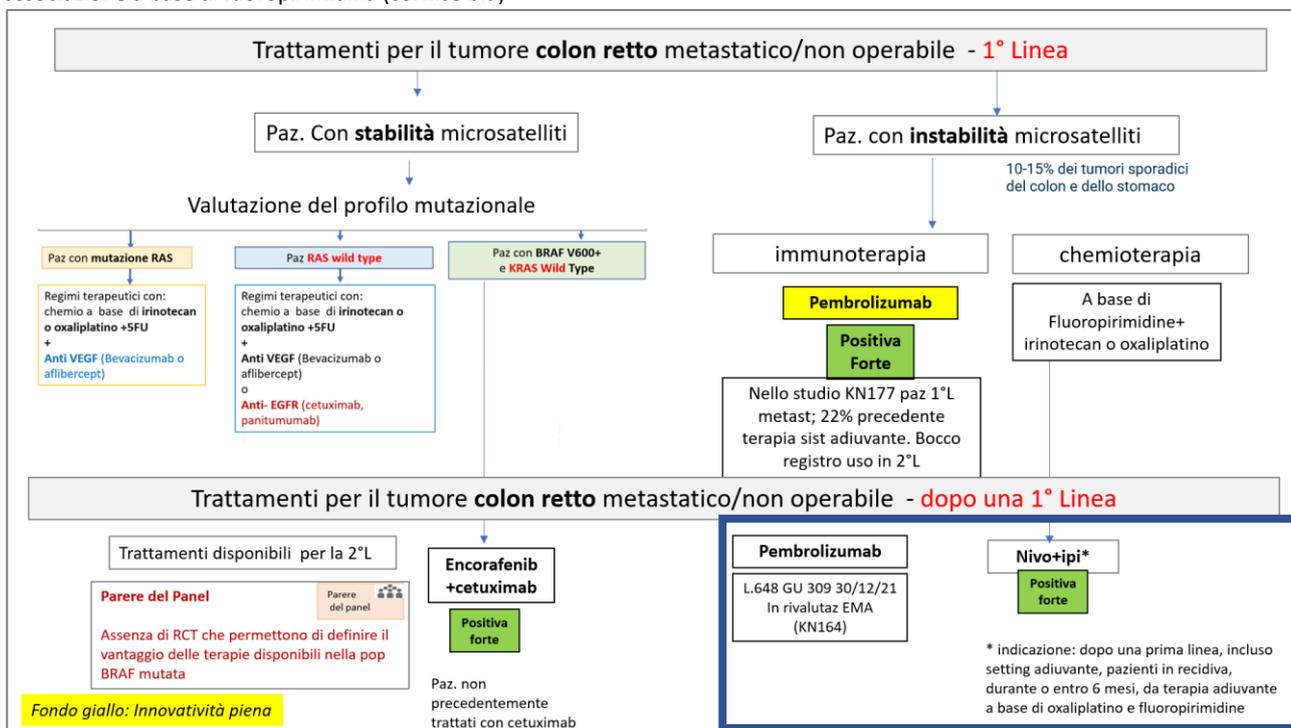
Trattamento: nivolumab+ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti, dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina, Nivolumab in associazione ad ipilimumab **deve essere utilizzato**”.

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

Nota: l’indicazione rimborsata prevede l’utilizzo dopo una prima linea, incluso il setting adiuvante, nei pazienti in recidiva, durante o entro 6 mesi, da terapia adiuvante a base di oxaliplatino e fluoropirimidine.

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore del colon retto metastatico, focus su setting di pazienti con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina (cornice blu)



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

CARCINOMA UROTELIALE AVANZATO O METASTATICO

L01FF04 AVELUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urothelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per avelumab in monoterapia per il "trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urothelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino", ha espresso parere favorevole all'inserimento dell'estensione di indicazione in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GRFO come di seguito riportato. Avelumab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

È riconosciuta ad avelumab l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività:

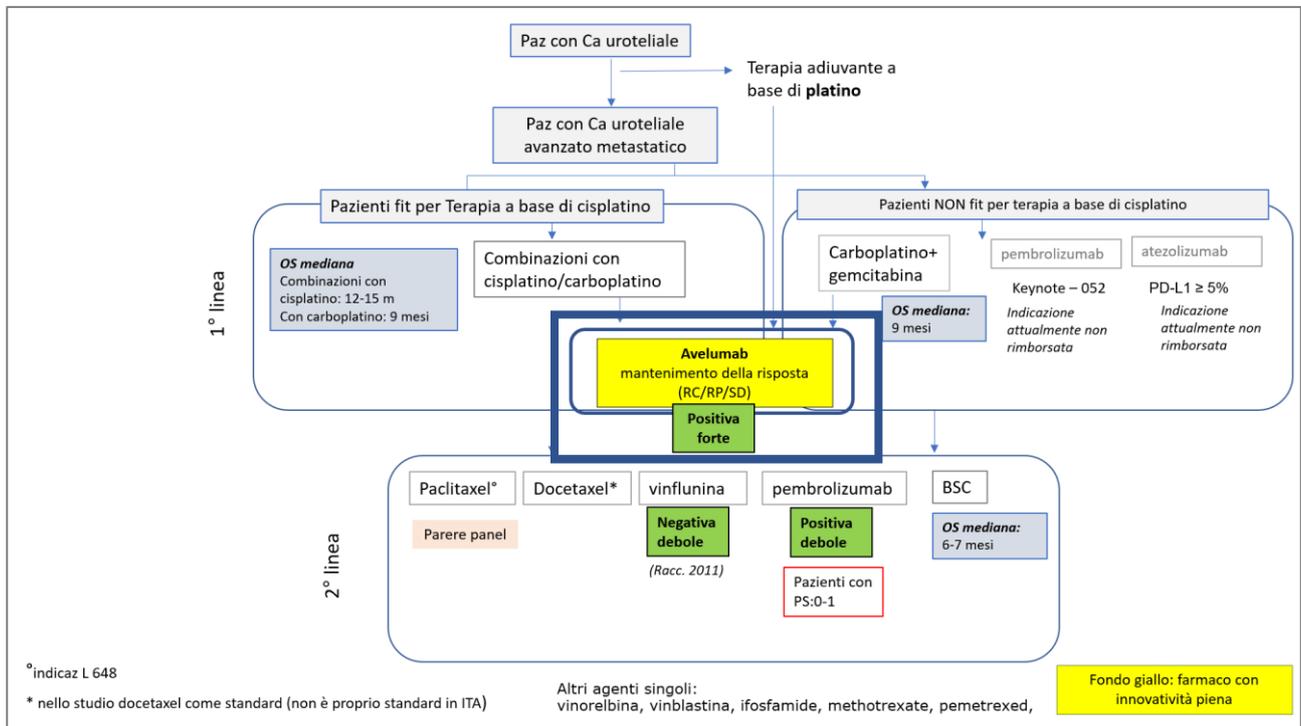
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1677514/4_Bavencio-avelumab_16126_UC_mantenimento_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: avelumab (mantenimento dopo chemioterapia di 1°Linea)

Raccomandazione: "Nei pazienti con carcinoma uroteliale, localmente avanzato o metastatico, senza progressione dopo chemioterapia a base di platino, il trattamento di mantenimento di prima linea con **avelumab deve essere utilizzato**".

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

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore uroteliale avanzato o metastatico, focus sul trattamento di mantenimento dopo chemioterapia di 1°Linea (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Ad avelumab è stato riconosciuto il requisito di innovatività.

CARCINOMA EPATOCELLULARE (HCC) AVANZATO O NON RESECABILE 1°LINEA

L01FF05 ATEZOLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.
NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC) avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica”.
 Per l'indicazione è riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per atezolizumab in associazione a bevacizumab per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di atezolizumab ed ha approvato le nuove raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato (1° Linea), come di seguito riportato.

Il farmaco atezolizumab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. È riconosciuta alla combinazione atezolizumab-bevacizumab l’innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell’innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/51_TECENTRIQ_HCC_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: Atezolizumab+Bevacizumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con atezolizumab+bevacizumab **deve essere** utilizzato”.

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

Trattamento: Sorafenib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con sorafenib **non dovrebbe essere** utilizzato”.

Raccomandazione **NEGATIVA**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **alta** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-sfavorevole**.

Trattamento: lenvatinib

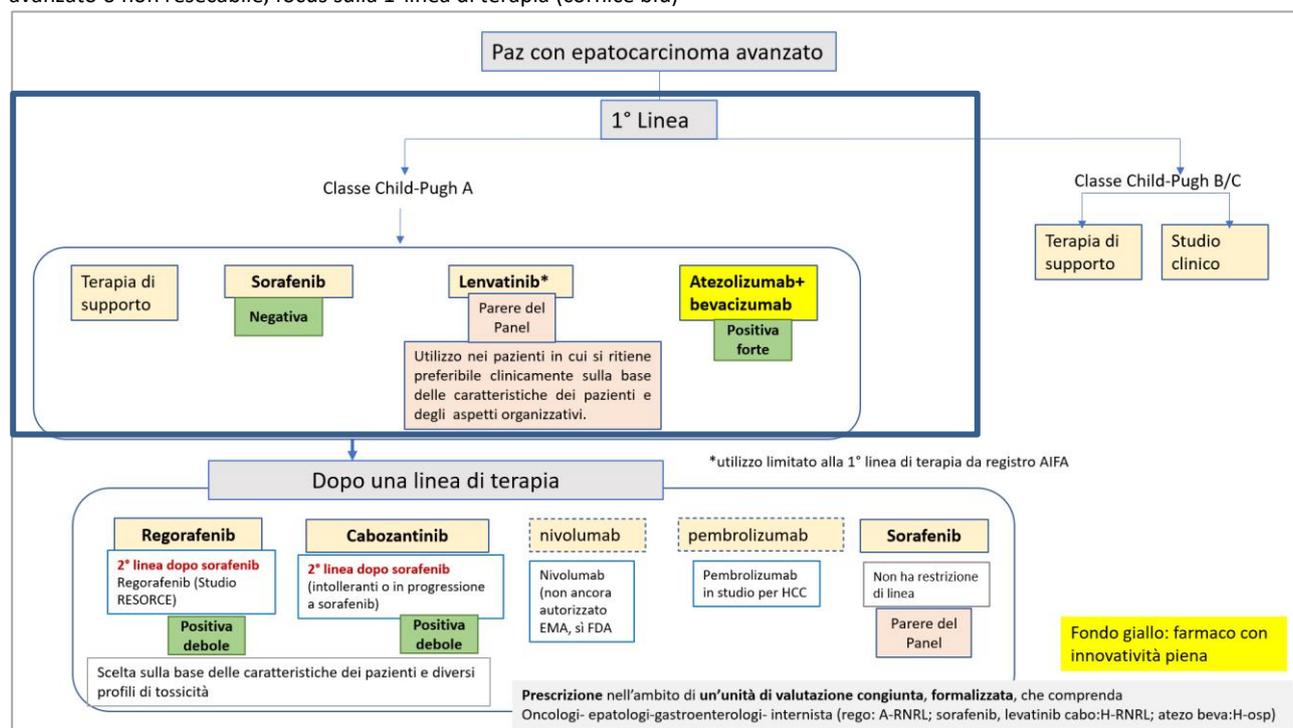
Parere del Panel: “Non sono disponibili studi di confronto diretto tra lenvatinib e la nuova terapia di associazione, atezolizumab-bevacizumab, per il trattamento di 1° linea dell’epatocarcinoma avanzato-non operabile. Il Panel ritiene che l’utilizzo di lenvatinib possa avvenire per i pazienti in cui sia ritenuto clinicamente preferibile sulla base delle caratteristiche dei pazienti e degli aspetti organizzativi”.

La CRF conferma che, come definito per gli altri farmaci già disponibili per il trattamento dell’epatocarcinoma (sorafenib, lenvatinib, regorafenib e cabozantinib) la prescrizione di atezolizumab in combinazione con bevacizumab debba avvenire nell’ambito di un’unità di valutazione che garantisca:

- la gestione multidisciplinare di tale patologia, da parte degli specialisti coinvolti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, infettivologo, radioterapista, etc), che garantisca il follow-up e la gestione degli eventi avversi;
- l’inserimento dei dati prescrittivi nel DB oncologico anche ai fini di un uso appropriato delle risorse

La scelta del centro prescrittore nell’ambito del gruppo multidisciplinare potrà essere definita in rapporto alle condizioni locali, considerando anche degli aspetti organizzativi.

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia di atezolizumab+bevacizumab nel trattamento dell’epatocarcinoma avanzato o non resecabile, focus sulla 1°linea di terapia (cornice blu)



POLICITEMIA VERA

L03AB15 ROPEGINTERFERON ALFA-2b - sc, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: ematologo, internista, geriatra), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia negli adulti per il trattamento della policitemia vera senza splenomegalia sintomatica”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di soggetti con policitemia vera e senza splenomegalia sintomatica che siano risultati intolleranti al trattamento con idrossiurea secondo i criteri della European Leukemia Net (Barbui et al., J Clin Oncol 2011), delle donne in età fertile che intendano intraprendere una gravidanza e dei soggetti con storia di tumori cutanei”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ropeginterferon alfa-2b, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per l’indicazione rimborsata “trattamento di soggetti con policitemia vera e senza splenomegalia sintomatica che siano risultati intolleranti al trattamento con idrossiurea secondo i criteri della European Leukemia Net (Barbui et al., J Clin Oncol 2011), delle donne in età fertile che intendano intraprendere una gravidanza e dei soggetti con storia di tumori cutanei” ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Ropeginterferon alfa-2b è classificato in classe H RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: ematologo, internista, geriatra) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: Ropeginterferon alfa-2b

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con **policitemia vera** senza splenomegalia sintomatica, **intolleranti a idrossiurea***, secondo i criteri (ELN), **Ropeginterferon alfa-2b potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

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

* Compreso le donne che intendono intraprendere una gravidanza e nei pazienti con tumori cutanei

L04AA50 PONESIMOD – os, A RRL (prescrizione di Centri Sclerosi Multipla), SCHEDE CARTACEE AIFA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI DISEASE MODIFYING PER LA SCLEROSI MULTIPLA PER LINEE DI TRATTAMENTO SUCCESSIVE ALLA PRIMA O PER FORME GRAVI AD EVOLUZIONE RAPIDA, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di ponesimod per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla relapsing remitting (RR SM) con malattia ad elevata attività, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging, nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte del Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale farmaci neurologici – farmaci per la sclerosi multipla.

La prescrizione del farmaco da parte dei Centri sclerosi multipla deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall’Agenzia Italiana del Farmaco in fase di negoziazione e riportati nella “Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima” prodotta da AIFA:

(https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=22A0294400100010110001&dgu=2022-05-20&art.dataPubblicazioneGazzetta=2022-05-20&art.codiceRedazionale=22A02944&art.num=1&art.tiposerie=SG)

Ponesimod è classificato in classe A RRL, PHT.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ponesimod è un modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P1) a cui si lega con affinità elevata. Il legame con S1P1 sui linfociti, ne inibisce la capacità di uscire dai linfonodi, riducendo così il numero di linfociti nel sangue periferico e la migrazione linfocitaria nel SNC.

La maggior selettività recettoriale rispetto a fingolimod, il primo farmaco appartenente alla classe dei modulatori S1P, sembra essere responsabile del profilo di sicurezza più favorevole, in particolare per quanto riguarda gli effetti sulla conduzione cardiaca. Analogamente agli altri modulatori S1P disponibili (fingolimod, ozanimod e siponimod), è somministrabile per via orale.

In fase di negoziazione, AIFA ha definito criteri di eleggibilità al trattamento sovrapponibili a quelli degli altri farmaci per il trattamento della RR SM ad elevata attività di malattia (fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, cladribina, ozanimod ed ofatumumab). Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea “per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima”, a cui il farmaco è stato aggiunto.

RECEPIMENTO DELLA DETERMINA DI AIFA DI ABOLIZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO DI LACOSAMIDE.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la Determina di AIFA di abolizione del Piano terapeutico di lacosamide, precedentemente istituito dalla stessa Agenzia (G.U. n. 259 del 05.11.2022).

N03AX25 CENOBAMATO – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: neurologo), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno 2 medicinali antiepilettici”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di cenobamato per la “terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno due medicinali antiepilettici”, al fine di rendere disponibile un’ulteriore opzione per il trattamento di questo setting di pazienti. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione da parte dei Centri ospedalieri o specialisti neurologi) ed è collocato in PHT.

Si richiama l’attenzione degli specialisti neurologi sull’importanza di un’accurata valutazione dei pazienti candidati al trattamento e di un loro attento monitoraggio in particolar modo durante la fase iniziale di titolazione del farmaco in modo da minimizzare il rischio di eventi avversi sistemici gravi (e.g. DRESS syndrome).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’epilessia farmacoresistente viene definita come mancato o inadeguato controllo delle crisi nonostante un trattamento con almeno due antiepilettici scelti in modo appropriato: 1) in base al tipo di crisi 2) alla tollerabilità del paziente, 3) utilizzati da soli o in combinazione per un periodo di tempo adeguato ad una posologia ottimale.³

Numerosi antiepilettici sono approvati per il trattamento dell’epilessia focale (o parziale), con o senza generalizzazione secondaria.

Secondo le LG NICE (update aprile 2022), levetiracetam e lamotrigina rappresentano i farmaci di prima scelta da utilizzare in monoterapia. Carbamazepina, oxcarbazepina o zonisamide rappresentano le opzioni di seconda scelta se le prime non ottengono un controllo adeguato delle crisi epilettiche.

³ in coerenza con la definizione di farmacoresistenza della International League Against Epilepsy (ILAE)

Lacosamide viene considerata di terza scelta ove anche l'utilizzo in monoterapia di una delle opzioni di seconda scelta non consente un controllo adeguato delle crisi.

La terapia di associazione è raccomandata quando la monoterapia non si è dimostrata efficace nonostante la buona tollerabilità. Sono considerati di 1° scelta per la terapia di associazione in add on: carbamazepina, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato e zonisamide. In caso di fallimento tra gli antiepilettici da utilizzare come 2° scelta sono considerati: cenobamato, brivaracetam, eslicarbazepina, perampanel, pregabalin e sodio valproato⁴.

Sono considerati di terza scelta per la terapia add on, in caso di fallimento di un regime contenente almeno un farmaco di seconda scelta: fenobarbital, fenitoina, tiagabina, vigabatrin.

In genere, il 60% circa dei pazienti con crisi parziali risulta ben controllato dalla monoterapia; il resto richiede una terapia di associazione in add on.

Cenobamato è un modulatore allosterico positivo di sottotipi del canale ionico dell'acido γ -aminobutirrico (GABA_A), che non si lega al sito di legame per le benzodiazepine.

È disponibile esclusivamente come compresse rivestite per somministrazione orale, ed è approvato da EMA per la terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno due medicinali antiepilettici.

Il farmaco richiede all'inizio della terapia una titolazione lenta, fino a raggiungere nell'arco di 11 settimane, la posologia di mantenimento di 200 mg/die, al fine di minimizzare il rischio di una reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Negli studi registrativi il rischio di DRESS è risultato più elevato in caso di aumento rapido della dose e quando sono state utilizzate le posologie più elevate.

Per tale motivo è previsto, in base all'RCP del farmaco, che la posologia massima di mantenimento di 400 mg/die venga utilizzata solo nei pazienti che non raggiungono un beneficio pieno dall'assunzione della dose di mantenimento abituale di 200 mg/die e che nel caso si renda necessario aumentare il dosaggio fino alla posologia massima, l'incremento avvenga gradualmente, nell'arco di 2 settimane.

Cenobamato interagisce con il sistema del citocromo P450 (principalmente gli isoenzimi CYP2D19 e CYP3A4); negli studi si è inoltre osservato un accorciamento dose-dipendente dell'intervallo QTc. Non sono stati riscontrati accorciamenti dell'intervallo QTc inferiori a 340 msec.

Secondo quanto riportato in RCP, è raccomandata cautela nel prescrivere cenobamato in associazione ad altri medicinali noti per accorciare l'intervallo QT e non deve essere usato in pazienti con sindrome familiare del QT corto.

R03AX32 IVACAFTOR, TEZACAFTOR ED ELEXACAFTOR – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT.

R07AX02 IVACAFTOR (28 compresse) – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in un regime di associazione con ivacaftor è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari e superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione alla fascia di età 6-11 anni delle indicazioni rimborsate SSN di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + ivacaftor:

- per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti omozigoti per F508del o eterozigoti con mutazione a funzione minima (MF). L'associazione è prescrivibile da parte dei Centri fibrosi cistica attraverso un Registro web based AIFA dedicato. È riconosciuta l'innovatività piena fino al 06.07.2024 (G.U. n. 159 del 05.07.2021).

⁴ con l'eccezione delle adolescenti e delle donne in età fertile

- per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti eterozigoti con mutazione di gating (genotipo (F/G) o di funzione residua (Genotipo F/RF) o non classificata (genotipo F/non classificato) o non identificata (genotipo F/non identificato). L'associazione è prescrivibile da parte dei Centri fibrosi cistica attraverso un Registro web based AIFA dedicato, diverso dal precedente. È riconosciuta l'innovatività condizionata (GU n. 74 del 29.03.2022).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'estensione delle indicazioni di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + ivacaftor, avvenuta mediante procedura centralizzata, si è basata sui risultati di uno studio di farmacocinetica e di sicurezza, che ha dimostrato che alla posologia registrata l'esposizione al farmaco nella popolazione 6-11 anni è sovrapponibile a quella osservata negli adolescenti con età ≥ 12 anni e negli adulti.

Non sono emersi eventi avversi diversi da quelli attesi.

Il documento PTR n. 123 è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*