

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 16298 del 26/07/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/16779 del 25/07/2023

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO APRILE-MAGGIO 2023 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. 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"
- n. 1556 del 26/01/2023 "Nomina Componenti della Commissione Regionale del Farmaco di cui alla DGR 1540/2006 fino al 31 dicembre 2024"

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 11509 del 25/05/2023, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 23 marzo 2023;
- il 20 aprile ed il 18 maggio 2023 la CRF si è riunita nuovamente;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale

del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamati:

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

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

- la determinazione del RPCT della Giunta regionale n. 2335/2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal d.lgs. n. 33/2013-Anno 2022";

- la delibera di Giunta regionale n. 380 del 13 marzo 2023 "Approvazione Piano Integrato delle Attività e dell'Organizzazione 2023-2025";

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

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

- n. 474 del 27 marzo 2023 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'ente e gestione del personale. Aggiornamenti in vigore dal 01 aprile 2023 a seguito dell'entrata in vigore del nuovo ordinamento professionale di cui al titolo III del CCNL funzioni locali 2019/2021 e del PIAO 2023/2025";

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 duecentocinquanta due 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 NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 20 APRILE E 18 MAGGIO 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR****RECEPIMENTO DEL CAMBIO DEL REGIME DI FORNITURA DEL FARMACO GALSULFASE (A16AB18)****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la modifica da parte di AIFA del regime di fornitura dei medicinali a base di galsulfase da RR a OSP (GU n. 81 del 05.04.2023).

La modifica del regime di fornitura è avvenuta in coerenza con quanto previsto al paragrafo 04.2 Posologia e modo di somministrazione dell'RCP, che riporta che "la somministrazione di galsulfase deve essere eseguita in un'appropriata struttura clinica nella quale siano prontamente disponibili attrezzature per la rianimazione in caso di emergenza".

B06AC01 C1-INIBITORE (pasma derivato) – sc, A RR, PIANO TERAPEUTICO AIFA CARTACEO, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "prevenzione degli attacchi di Angioedema Ereditario (HAE) ricorrenti negli adolescenti e negli adulti con deficit di inibitore della C1-esterasi".

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "prevenzione di routine nei pazienti adolescenti (età ≥ 12 anni) e adulti intolleranti, che presentano controindicazioni o che risultano insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione con danazolo (definibili come soggetti che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese)".

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 dell'estensione di indicazioni di C1 inibitore da plasma umano (Berinert®) in formulazione per somministrazione sottocutanea nella "Prevenzione degli attacchi di angioedema ereditario (HAE) ricorrenti negli adolescenti e negli adulti con deficit di inibitore della C1-esterasi". Questa nuova formulazione è classificata in fascia A RR, Piano terapeutico, PHT. (G.U. n. 235 del 7 ottobre 2022).

I criteri di rimborsabilità riportati nel Piano terapeutico sono: pazienti adolescenti (età ≥ 12 anni) o adulti intolleranti, che presentano controindicazioni o che risultano insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione con danazolo (definibili come soggetti che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese).

La sua prescrizione è associata alla compilazione di un Piano terapeutico cartaceo che può essere redatto solo da Medici specialisti esperti nel trattamento dell'Angioedema ereditario, afferenti ai Centri di riferimento riconosciuti dalla Regione. Esiste comunque a livello regionale un'ampia mobilità passiva verso la Regione Lombardia (Ospedale Sacco di Milano).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'Angioedema ereditario è un disturbo genetico raro (1:10.000 - 1:50.000), debilitante e potenzialmente letale causato da una carenza e/o malfunzionamento di C1 esterasi inibitore, proteina del plasma che previene l'edema. La malattia ha un andamento cronico e si manifesta con attacchi di edema, ricorrenti, imprevedibili che coinvolgono diversi organi: faringe/laringe (più pericolosi per la vita e più dolorosi), cute (funzionalmente invalidanti e deturpanti), addome (crampi molto dolorosi, nausea, vomito, diarrea). La frequenza degli attacchi è variabile tra soggetti e nello stesso individuo a seconda delle diverse fasi di vita.

Obiettivi della terapia sono:

- il trattamento degli episodi acuti (riduzione della loro frequenza e gravità)
- la profilassi a lungo termine o a breve (pre- procedura) quando indicata, attraverso un apporto esogeno del C1-INH carente e/o non correttamente funzionante, oppure la riduzione dell'attività della bradichinina prodotta in eccesso, per contrastare l'aumento della permeabilità vascolare e l'angioedema.

Le opzioni terapeutiche già disponibili e inserite in PTR per la profilassi di routine sono:

- **C1-INH nanofiltrato (nf) da plasma umano (Cinryze®)** è somministrato per via endovenosa per la *“Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 6 anni di età) con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto”* alla posologia:
 - *Adulti: 1000 UI ev ogni 3 o 4 giorni*
 - *6-11 anni: 500 UI ev ogni 3 o 4 gg*

La Classe di rimborsabilità è A RR PT-PHT;

- **Lanadelumab (Takhzyro®)** anticorpo monoclonale da DNA ricombinante, completamente umano, che limita la generazione di bradichinina. È somministrato per via sottocutanea alla dose di 300 mg SC ogni 2 settimane. per la *“Prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni”*. Classe di rimborsabilità A RR PT-PHT.

Entrambi i farmaci presentano medesimi criteri di rimborsabilità SSN di entrambi i farmaci sono gli stessi previsti per Berinert®. È commercializzato in flaconi da 3.000 UI/4ml e 2.000UI/4ml e lo schema posologico prevede una dose di 60 UI/kg SC due volte a settimana (ogni 3-4 giorni). La posologia negli adolescenti è uguale a quella per gli adulti.

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 123 “RANOLAZINA E MODULO RICHIESTA RANOLAZINA”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'eliminazione dal PTR del Documento PTR n. 123 “Ranolazina e Modulo Richiesta Ranolazina”, tenuto conto del recepimento della Determina di rinegoziazione di ranolazina da parte di AIFA (G.U. n. 249 del 24.10.2022), avvenuto nella riunione di novembre 2022 (Determina di aggiornamento del PTR n. 1440 del 26/01/2023).

H02CA02 OSILODROSTAT - os, A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della sindrome di Cushing endogena negli adulti”.

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 osilodrostat per il “trattamento della sindrome di Cushing endogena negli adulti”. Il farmaco è classificato in classe A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo), PHT. La CRF ritiene che, in coerenza con quanto previsto per gli altri farmaci utilizzati per il trattamento della sindrome di Cushing, l'erogazione debba essere riservata alla distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome di Cushing endogena (CS) denota un gruppo di malattie rare con una prevalenza stimata di 1/26.000 abitanti.

La malattia colpisce più comunemente gli adulti di età compresa tra 20 e 50 anni e le donne rispetto agli uomini.

Si manifesta con i segni tipici dell'ipercortisolismo [obesità del tronco, viso “a luna piena” accumulo dorsale di grasso (“buffalo hump”)] e segni di ipercatabolismo muscolare e osseo, assottigliamento e iperpigmentazione della cute, espressioni comportamentali, complicanze neurologiche e cardiovascolari.

Ne sono note 2 forme: ACTH-dipendente e ACTH-indipendente.

La CS ACTH-dipendente (malattia di Cushing) rappresenta circa l'80% di tutti i casi ed è causata dalla ipersecrezione cronica di ACTH da parte di un adenoma ipofisario a cellule corticotrope (solitamente si tratta di microadenomi di diametro ≤ 1 cm) o dalla secrezione ectopica di ACTH da parte di un tumore non ipofisario (circa il 10% di tutti i casi di CS; principalmente tumori neuroendocrini).

La CS ACTH-indipendente rappresenta il 20% dei casi di CS; la causa più frequente è rappresentata da un adenoma del surrene monolaterale secernente cortisolo o, meno frequentemente, da iperplasia surrenalica macro o micronodulare bilaterale o da carcinoma surrenalico produttore di cortisolo.

Il trattamento di 1° scelta, ove possibile, è rappresentato, per entrambe le forme, dalla resezione chirurgica della neoplasia. Tuttavia, le recidive postchirurgiche sono frequenti (fino al 60% a 10 anni). Il tasso di successo si riduce ulteriormente con la ripetizione della chirurgia.

Nei pazienti che non guariscono con la resezione chirurgica o non candidabili alla resezione chirurgica, le opzioni disponibili sono rappresentate da:

- radioterapia (irraggiamento frazionato a fasci esterni o radioterapia stereotassica)
- adrenalectomia bilaterale (che richiede, però terapia sostitutiva a vita)
- terapia farmacologica

L'obiettivo della terapia farmacologica è di ottenere la normalizzazione dei livelli di cortisolo.

I farmaci attualmente disponibili sono classificati in base al sito di azione e includono:

- farmaci attivi a livello ipofisario [es. **pasireotide im**, indicazione approvata: "trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace"];
- inibitori della steroidogenesi surrenale [es. **ketoconazolo os**, indicazione approvata: "trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni"; **metirapone os**, indicazioni approvate: "come test diagnostico per la carenza di ACTH e nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente; per la gestione dei pazienti con sindrome di Cushing endogena"; **mitotano os**, indicazione inserita nella L.648/96: "trattamento della sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)"];
- inibitori della sintesi del cortisolo, rispetto ai quali **osilodrostat os** rappresenta il primo farmaco con indicazione approvata nel trattamento della CS.

In particolare, osilodrostat (LCI699) è un inibitore dell'11 β -idrossilasi (CYP11B1), l'enzima che catalizza l'ultimo passaggio nella biosintesi del cortisolo nella ghiandola surrenale.

E' somministrato alla posologia iniziale di 2 mg BID; è prevista la titolazione della dose in base alla risposta ed alla tollerabilità al fine di raggiungere livelli di cortisolo nella norma.

Può essere assunto con o senza cibo.

Secondo quanto riportato in RCP "negli studi clinici, la dose di mantenimento usuale variava tra 2 e 7 mg BID".

E' previsto che il trattamento sia iniziato e supervisionato da medici esperti in endocrinologia o medicina interna con accesso a strutture idonee per il monitoraggio delle risposte biochimiche, dal momento che la dose deve essere aggiustata in modo da soddisfare le esigenze terapeutiche del paziente, in base alla normalizzazione dei livelli di cortisolo.

RECEPIMENTO DELLA RINEGOZIAZIONE DEL FARMACO CEFIDEROCOL (J01DI04) DA PARTE DI AIFA.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la determina di rinegoiazione di cefiderocol con cui AIFA ha:

- ridefinito i criteri di eleggibilità ai fini del trattamento in regime SSN in modo da riservarne l'uso nei setting in cui il farmaco, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, ha mostrato di rappresentare un vantaggio terapeutico ed al contempo preservarne lo spettro d'azione, ovvero nel: "trattamento mirato di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi sostenute da:
 - o *Enterobacteriales carbapenem resistant* (CR) che producono metallo-beta-lattamasi (MBL);
 - o *Pseudomonas aeruginosa* che produce metallo-beta-lattamasi (MBL) e
 - o patogeni Gram-Negativi (GN) non fermentanti Difficult to Treat (DTR): *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistant (CRPA), *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistant (CRAB) e *Stenotrophomonas maltophilia*, in assenza di altre opzioni terapeutiche e secondo i principi di ottimizzazione dell'uso degli antibiotici.

L'utilizzo empirico è rimborsato solo nei casi di infezioni gravi, con evidenza clinica di sepsi, che mettano a rischio immediato la vita del paziente ed in cui non sia possibile il ricorso ad una circostanziata diagnosi microbiologica in tempi compatibili con l'avvio del trattamento, ma

un'eziologia sostenuta dai suddetti batteri Gram-negativi sia altamente probabile (per motivi clinici o epidemiologici)".

- riconosciuto al farmaco l'innovatività piena per tale indicazione, sulla base di un bisogno terapeutico giudicato importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa (per maggiori dettagli, si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività di cefiderocol pubblicata sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1851728/13_FETCROJA_scheda_innovativita_GRADE.pdf)
- attivato sulla Piattaforma web AIFA un Registro informatizzato per la prescrizione, in luogo della precedente Scheda cartacea;
- incluso nel Registro informatizzato per ogni indicazione un rimando alle raccomandazioni del Gruppo di lavoro AIFA Opera sulla terapia mirata delle infezioni resistenti: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-le-raccomandazioni-sulla-terapia-mirata-delle-infezioni-resistenti>

Rispetto all'individuazione delle aree cliniche da aprire ai fini della abilitazione alla prescrizione degli specialisti delle Aziende sanitarie, la CRF, considerato che:

- le Schede cartacee per la prescrizione degli antibiotici inclusi nella lista "Reserve" dell'OMS prevedono la prescrizione da parte dello specialista infettivologo o di specialista con competenza infettivologica individuato dal CIO,
- gli specialisti anestesisti che operano nelle Terapie intensive e partecipano ai programmi aziendali di stewardship antibiotica rientrano fra gli "specialisti con competenza infettivologica" sopra indicati

ritiene che, nell'ambito di tali programmi, anche gli specialisti anestesisti individuati dal CIO e che operano nelle Terapie intensive possano essere abilitati alla prescrizione del farmaco. Propone pertanto che alle Aziende sanitarie che ne faranno richiesta venga aperto l'accesso al Registro AIFA anche per l'area clinica "Rianimazione" in modo da consentire l'abilitazione di questi specialisti.

Infine, propone di programmare un monitoraggio periodico dell'uso di cefiderocol in modo da valutarne l'appropriatezza prescrittiva.

J05AG06 DORAVIRINA - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI".

J05AR24 LAMIVUDINA, TENOFOVIR DISOPROXIL E DORAVIRINA - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir e che hanno manifestato tossicità che preclude l'uso di altri regimi che non contengono tenofovir disoproxil".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerata l'istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di doravirina (monocomponente ed associazione preconstituita con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina) all'uso nell'ambito della ART per il trattamento di "adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale" alle classi di antiretrovirali incluse nel regime somministrato.

Doravirina e l'associazione preconstituita doravirina/tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina sono classificate in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista infettivologo).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Doravirina appartiene alla classe degli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa). E' stata inserita in PTR, insieme alla sua associazione precostituita con il backbone tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina (TDF/3TC) con Determina n. 7621 del 06.05.2020.

Nella G.U. n. 76 del 07.03.2023 è stata pubblicata la determina di rinegoziazione del farmaco da parte di AIFA con la quale è stata estesa la rimborsabilità all'età adolescenziale, a partire dai 12 anni e da un peso di almeno 35 kg.

Attualmente quindi, tutti gli NNRTI presenti in PTR presentano indicazioni d'uso in ambito pediatrico/adolescenziale. In particolare:

- Efavirenz è approvato a partire dai 3 mesi e 3,5 kg di peso;
- Nevirapina è approvata per qualunque età;
- Rilpivirina è approvata a partire dai 12 anni, indipendentemente dal peso¹
- Etravirina è approvata a partire dai 6 anni.

La registrazione mediante procedura centralizzata dell'estensione di indicazioni di doravirina a partire dai 12 anni e 35 kg di peso si è basata principalmente sui risultati di uno studio di fase I/II (studio MK-1439-027) condotto con lo scopo di valutare la farmacocinetica di doravirina negli adolescenti HIV+ rispetto agli adulti (coorte 1, costituita da 9 pazienti) e la sicurezza ed efficacia in termini di soppressione virologica e profilo immunologico della ART con doravirina (DOR) + TDF/3TC (coorte 2, 45 pazienti). Il follow up previsto per la coorte 2 era di 96 settimane. Al momento della valutazione dell'estensione da parte di EMA erano disponibili i dati a 24 e 48 settimane.

In base ai risultati ottenuti:

- Il profilo farmacocinetico di doravirina è risultato sovrapponibile a quello nell'adulto;
- oltre il 90% degli adolescenti trattati con DOR/TDF/3TC era in soppressione virologica a 24 settimane e tale risultato era mantenuto anche a 48 settimane.

TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) AVANZATO CON MUTAZIONI DA INSERZIONE NELL'ESONE 20 ATTIVANTI DEL RECEPTORE DEL FATTORE DI CRESCITA DELL'EPIDERMIDE (EGFR), DOPO IL FALLIMENTO DELLA CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

L01FX18 AMIVANTAMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della 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 amivantamab in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Amivantamab 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.

Al farmaco amivantamab non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell'innovatività di amivantamab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

[56 RYBREVANT scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

¹ Solo la formulazione orale; la formulazione i.m. depot è approvata per l'uso nell'adulto.

Trattamento: amivantamab

Raccomandazione:

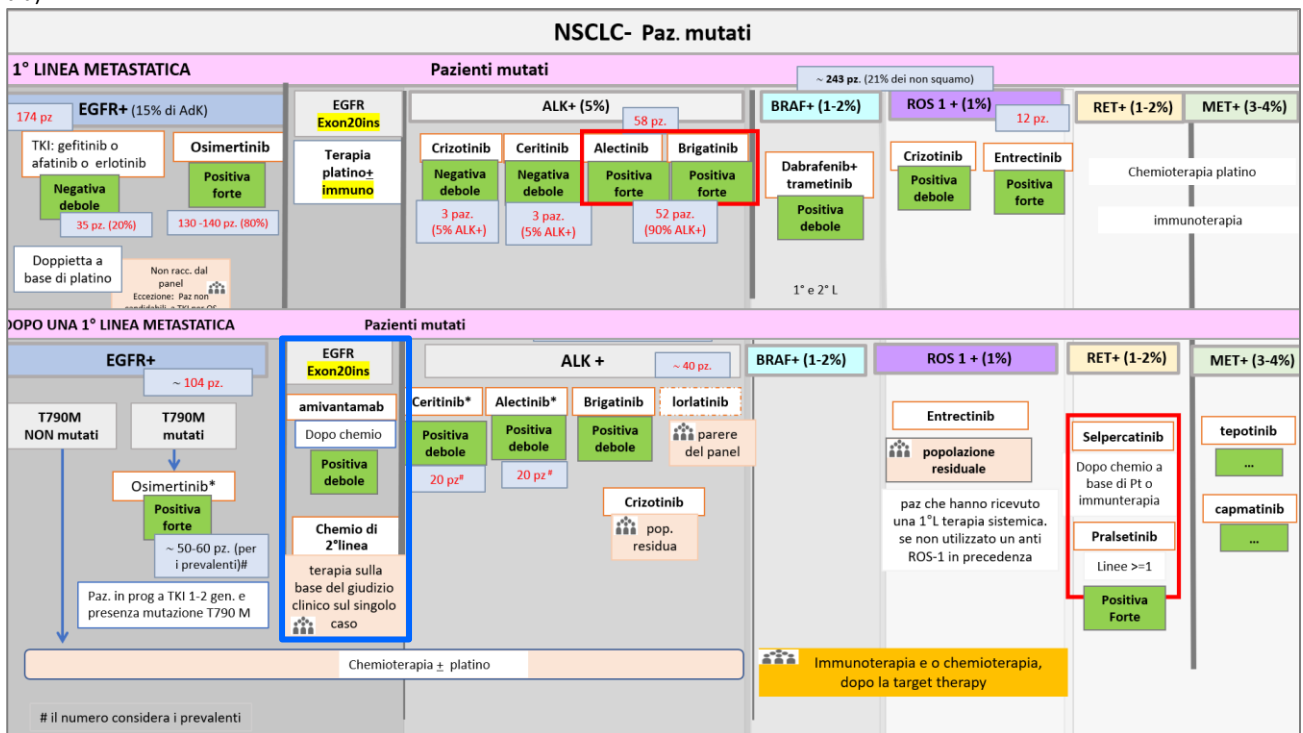
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con mutazioni da inserzione nell’esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell’epidermide (EGFR), **amivantamab** dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino, **potrebbe essere utilizzato**”.

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

Considerazioni sulla Prescrizione

Sulla base del suggerimento del Panel, che per i primi 2-3 cicli di trattamento, sottolinea l’utilità di prestare attenzione alla premedicazione per la gestione di Eventi Avversi correlati all’uso del farmaco (come reazioni da infusione e rash cutanei osservati nel corso di studi clinici), la CRF affida alle realtà locali la eventuale decisione di centralizzare la prescrizione in funzione dell’organizzazione esistente presso le proprie Unità Operative.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, in presenza di mutazioni. Focus sui farmaci disponibili per il NSCLC con mutazioni da inserzione nell’esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell’epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino (cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

RECEPIMENTO DELLA NUOVA SCHEDA DI PRESCRIZIONE OSPEDALIERA CARTACEA AIFA DEL FARMACO EVEROLIMUS (L01XE10) PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI NEUROENDOCRINI DI ORIGINE GASTROINTESTINALE O POLMONARE

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito l'aggiornamento da parte di AIFA della "Scheda di prescrizione ospedaliera di everolimus per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare" (GU n. 83 del 07.04.2023). La Scheda è stata aggiornata per tenere conto della disponibilità e rimborsabilità SSN di farmaci equivalenti a base di everolimus per tale indicazione.

MELANOMA UVEALE

L01XX75 TEBENTAFUSP –ev, H OSP. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tebentafusp in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Tebentafusp è classificato in classe H OSP, la prescrizione NON richiede la compilazione di un Registro web based AIFA.

Al farmaco tebentafusp è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico considerato importante, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività: [30 KIMMTRAK scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/30-KIMMTRAK-scheda-innovativita-GRADE.pdf)

Trattamento: tebentafusp

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con melanoma uveale, positivi all'antigene leucocitario umano (HLA)-A*02:01, non resecabile o metastatico, **tebentafusp deve essere utilizzato**".

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

Secondo quanto riportato al punto 4.2. Posologia e modo di somministrazione dell'RCP, il farmaco "deve essere somministrato sotto la guida e la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti antitumorali e preparato a gestire la sindrome da rilascio di citochine in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili apparecchiature complete per la rianimazione. È raccomandato il ricovero ospedaliero almeno in occasione delle prime tre infusioni".

PERTUZUMAB E TRASTUZUMAB FORMULAZIONE SOTTOCUTANEA PER IL CARCINOMA MAMMARIO HER2+**L01XY02 PERTUZUMAB E TRASTUZUMAB – sc, H OSP.****INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Carcinoma mammario in fase iniziale: in associazione con chemioterapia nel:**

- **trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva;**
- **trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva.**

Carcinoma mammario metastatico: in associazione con docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica”.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN:

“in associazione con chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, con positività dello status linfonodale, allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva”.

Per l’indicazione è istituito un REGISTRO WEB BASED AIFA.

“in associazione con docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova formulazione sottocutanea a dose fissa di pertuzumab in associazione a trastuzumab nelle due indicazioni rimborsate dal SSN:

- **setting adiuvante: in associazione con chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva;**
- **setting avanzato/metastatico: in associazione con docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.**

La combinazione sottocutanea di pertuzumab+trastuzumab è classificata in classe H OSP. Relativamente all’indicazione nel setting adiuvante, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. La prescrizione nel setting avanzato/metastatico non è soggetta alla compilazione della scheda di registro AIFA.

La CRF, dopo aver preso in considerazione il parere del GReFO e aver valutato l’impatto sulle risorse derivante dall’uso della nuova combinazione rispetto agli stessi principi attivi somministrati per via endovenosa e singolarmente già disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova formulazione di pertuzumab+trastuzumab s.c. e ritiene gestibili e sostenibili le seguenti percentuali di utilizzo:

- **relativamente all’uso nell’ambito di strutture ospedaliere, in pazienti NON sottoposti a chemioterapia concomitante:**
una percentuale pari al 20% sul totale dei pazienti in trattamento con pertuzumab+trastuzumab (considerando il totale delle somministrazioni per via sottocutanea ed endovenosa).
Tale percentuale potrebbe essere del 30% sul totale dei pazienti, se la prescrizione avviene nell’ambito di strutture che operano in prossimità (con percorsi di territorialità attivati, es. case di comunità con dimostrazione dell’erogazione avvenuta in tale sede).

Infine, la CRF e il gruppo GReFO concordano sull’opportunità di riconsiderare tale decisione al momento della disponibilità di pertuzumab biosimilare.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La registrazione della nuova formulazione a dose fissa di pertuzumab in associazione a trastuzumab per via sottocutanea è basata principalmente sui dati derivanti dallo studio FeDeriCa. E' uno studio multicentrico, di fase 3, randomizzato in aperto, di non inferiorità su esiti di farmacocinetica (PK) e di efficacia e sicurezza della formulazione sottocutanea a dose fissa di pertuzumab e trastuzumab rispetto alle formulazioni endovenose dei due farmaci usati separatamente, in pazienti con carcinoma mammario, in stadio precoce, HER2-positivo nel setting neo-adiuvante.

Sono state incluse 500 pazienti con carcinoma mammario precoce HER2-positivo operabili, in stadio localmente avanzato o infiammatorio in stadio II-IIIC, con un tumore primario di oltre 2 cm di diametro, o malattia nodale positiva. Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere **iniezioni sottocutanee** di pertuzumab (dose di carico di 1200 mg, seguita dalla dose di mantenimento 600 mg) e trastuzumab (dose di 600 mg) ogni 3 settimane in associazione a chemioterapia neoadiuvante oppure **infusioni endovenose** di pertuzumab (dose di carico 840 mg seguita dalla dose di mantenimento di 420 mg) e trastuzumab (dose di carico 8 mg/kg, seguita da dose di mantenimento di 6 mg/kg) in associazione a chemioterapia neoadiuvante. La randomizzazione prevedeva una stratificazione per stato dei recettori ormonali, stadio clinico della malattia e regime chemioterapico associato.

Lo studio ha dimostrato la non inferiorità della formulazione sottocutanea di pertuzumab rispetto a quella endovenosa riguardo l'esito primario: concentrazione sierica a valle (C trough) di *pertuzumab* al ciclo 7 (pre-dose Ciclo 8).

Il rapporto tra le medie geometriche (GMR) di C trough sierica al ciclo 7 di pertuzumab sc vs pertuzumab ev è risultato di 1,22 (90% CI 1,14–1,31) (il margine di non inferiorità accettato era di 0,8).

Anche il rapporto tra le medie geometriche di C trough sierica (GMR) al ciclo 7 di *trastuzumab* formulazione s.c. vs trastuzumab e.v. è risultato non inferiore (GMR: 1,33; 90%CI: 1,24–1,43) (esito secondario).

In termini di efficacia, il tasso di risposta patologica completa non è risultato statisticamente differente fra i due bracci di trattamento, con valori di 59,5% e 59,7% rispettivamente per pertuzumab/trastuzumab in formulazione sottocutanea o endovenosa (Delta: 0,15% 95%CI: -8,67; 8,97).

Il profilo di tossicità delle due formulazioni è risultato sovrapponibile. Fra gli eventi avversi comuni sono stati osservati rispettivamente nei due bracci sc vs ev: alopecia (77% vs 70%), nausea (59% vs 60%) diarrea (58% vs 55%), anemia (34% vs 41%); fra gli eventi avversi comuni, di grado 3-4, neutropenia (14% vs 13%); ridotta conta dei neutrofili (11% vs 12%); neutropenia febbrile (6% per entrambi i bracci); diarrea (7% vs 5%). Rispetto agli eventi avversi gravi correlati alla terapia anti HER2 sono stati osservati: scompenso cardiaco (1% in entrambi i bracci), reazioni al sito di infusione (1% solo nel gruppo ev). E' stato registrato un evento fatale per ciascun gruppo di trattamento; tali eventi non sono stati considerati correlati al trattamento.

RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DELLA "SCHEDE CARTACEA AIFA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI PER LA SCLEROSI MULTIPLA PER LINEE DI TRATTAMENTO SUCCESSIVE ALLA PRIMA O PER FORME GRAVI AD EVOLUZIONE RAPIDA"

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- della determina di AIFA n. 119/2023, pubblicata nella GU n.47 del 24.02.2023 di rinegoziazione del medicinale Gilenya® (fingolimod), con la quale tra l'altro l'AIFA ha disposto la cessazione del requisito dell'innovatività per l'estensione dell'indicazione del farmaco all'ambito pediatrico (a partire dai 10 anni di età) a decorrere dal 23 marzo 2022;
- della chiusura a partire dal 25/02/2023 del Registro web based AIFA di Gilenya®, per l'indicazione pediatrica;
- del conseguente inserimento di tale indicazione nell'aggiornamento della Scheda cartacea AIFA per la prescrizione dei farmaci per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida (GU n. 73 del 27.03.2023)

ha recepito tale aggiornamento.

La prescrizione di fingolimod per il trattamento di pazienti pediatrici con sclerosi multipla dovrà avvenire mediante la Scheda in accordo con i criteri di eleggibilità individuati da AIFA.

L04AA29 TOFACITINIB (cpr riv 5 mg) – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA DEI JAKi NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con metotrexato (MTX) per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD)”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in associazione con MTX in pazienti adulti con PsA attiva, con prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite,

- se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): a seguito di risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARD e al fallimento* del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l’indicazione;

- se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l’indicazione (csDMARD, TNFi, anti-interleuchine, ecc) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.

L04AA44 UPADACITINIB (cpr RP 15 mg) – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, dermatologo, internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA DEI JAKi NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in monoterapia o in associazione con metotrexato, in pazienti adulti con PsA attiva:

- se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): a seguito di risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARD e al fallimento* del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l’indicazione

- se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l’indicazione (csDMARD, TNFi e anti-interleuchine, ecc) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.

***il fallimento comprende: l’inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.**

AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI CONTENUTE NEI DOCUMENTI PTR:

- N. 94 “TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA PSORIASI CRONICA A PLACCHE MODERATA-GRAVE CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOTECNOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N.1”**
- N. 203 “TRATTAMENTO SISTEMICO DELL'ARTRITE REUMATOIDE NELL'ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N.2”**
- N. 204 SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI CONTENUTE NEL DOCUMENTO PTR N. 203**
- N. 209 “TRATTAMENTO SISTEMICO DELL'ARTRITE PSORIASICA NELL'ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N. 7”**
- N. 210 SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI CONTENUTE NEL DOCUMENTO PTR N. 209**
- N. 277 “TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA SPODILITE ANCHILOSANTE E DELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI NON RADIOGRAFICHE NELL'ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N. 11”**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco in considerazione degli obiettivi assegnati alle Aziende Sanitarie per il 2023, ha espresso parere favorevole all’aggiornamento, come di seguito riportato, delle Raccomandazioni definite dai GdL di ambito REUMA- DERMA:

- per la classe dei farmaci JAKi, rispetto ai recenti criteri di sicurezza definiti da EMA e di rimborsabilità stabiliti da AIFA e riportati nelle schede cartacee per la prescrizione di questa classe di farmaci in ambito reumatologico recentemente pubblicate (G.U. n. 99 del 28 aprile 2023).
- secondo il criterio del costo-opportunità per la scelta fra e all'interno delle classi dei farmaci biologici e degli inibitori della JANUS KINASI (JAKi) (verbale della riunione della Commissione Regionale del Farmaco del 02 febbraio 2023, <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf-2-febbraio-2023.pdf>).

Inoltre, la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di tofacitinib e upadacitinib per il trattamento dell'Artrite psoriasica in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD), secondo i criteri di rimborsabilità riportati nella Scheda di prescrizione AIFA (GU n. 99 del 28 aprile 2023). Entrambe i farmaci sono classificati in H RNRL.

Doc PTR n. 94: Trattamento sistemico della Psoriasi a placche

Quesito 5

Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere gli anti-TNF α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare), **gli anti IL-12/23** (ustekinumab), **gli anti IL-17** (secukinumab, ixekizumab e brodalumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab) i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a csDMARDs.

Il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci:

- ♦ **un anti-TNF α dovrebbe essere la scelta privilegiata al fallimento di un cDMARD;**
- ♦ un inibitore dell'interleuchina o del suo recettore possa essere considerato in presenza di specifiche condizioni cliniche (malattia, che a giudizio clinico, sia valutata come particolarmente grave o instabile o che presenti localizzazioni a forte impatto negativo sulla qualità della vita);
- ♦ **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori) **e all'interno di ogni singola classe, nell'uso prevalente** e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto **costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.**

Il gruppo di lavoro ritiene infine che, nelle seguenti condizioni, siano da considerare preferenzialmente:

- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn o colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab in presenza di manifestazioni articolari;
- adalimumab in presenza di idrosadenite;
- certolizumab in caso di gravidanza o programmazione di gravidanza;
- gli anti IL-17, IL-12/23, IL-23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

Doc PTR n. 203: Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide

Quesito 5

Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni approvate e rimborsate SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che gli **anti TNF alfa** (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab e i loro biosimilari), **gli inibitori della interleuchina 6** (sarilumab, tocilizumab) **ed abatacept**, siano i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione.

Sulla base delle seguenti considerazioni:

- per tutti i farmaci soprariportati la maggior parte degli studi sono stati disegnati verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto;
- per tutti, l'associazione con MTX ha dimostrato di aumentarne l'efficacia sulle manifestazioni cliniche, la progressione radiologica e/o la persistenza in terapia;
- i pochi studi di confronto diretto non consentono di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto ad un altro nell'uso prevalente (vedi commento nel testo);
- i farmaci biosimilari si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto al proprio originator, tanto che EMA li ha dichiarati intercambiabili;
- adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;

il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchina 6 e abatacept) **ed all'interno di ogni singola classe**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche **si dovrebbero privilegiare quelli con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Il trattamento scelto dovrebbe essere associato, ogniqualevolta clinicamente possibile, a csDMARD (preferenzialmente MTX).

Il GdL, in coerenza con le LG EULAR ed ACR, non esprime raccomandazioni su anakinra considerato il suo uso molto limitato e le modeste prove di efficacia disponibili.

Quesito 6

Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e rimborsate SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che fra i **tsDMARDs (baricitinib, filgotinib, tofacitinib e upadacitinib) disponibili**, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro nei pazienti che hanno fallito un csDMARD.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, **baricitinib, filgotinib, upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX e **tofacitinib** in associazione con MTX[§] dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, **solo** al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (csDMARDs, anti-TNFα, IL inibitori, abatacept e rituximab) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, **nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA** e cioè:

- età ≥65 anni;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, nei pazienti adulti, potranno essere prescritti a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARDs ed al fallimento* di almeno 1 anti TNFα.

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell'aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell'AR.

Il trattamento scelto dovrebbe essere associato, ogniqualvolta clinicamente possibile a csDMARD (preferenzialmente MTX).

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **anche nell'ambito di questa classe**, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

[§] in monoterapia solo in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Doc PTR 209 “Trattamento sistemico dell’Artrite psoriasica”

Quesito 7

Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un’analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel definire il posto in terapia per le seguenti classi di farmaci:**

Inibitore della fosfodiesterasi 4

Apremilast in pazienti adulti con malattia attiva che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano fallito* almeno due DMARDs convenzionali (1 csDMARDs in presenza di fattori prognostici negativi in caso di artrite periferica) e nei quali l’uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia considerato non appropriato, controindicato o non tollerato.

Rispetto agli scenari di dattilite ed entesite, il GdL ritiene che le attuali prove di efficacia non possano essere considerate conclusive.

Rispetto alle forme con interessamento assiale il GdL concorda di esprimere una raccomandazione negativa rispetto all’uso di apremilast.

Apremilast non è rimborsato quando precedenti trattamenti con farmaci biologici sono stati sospesi per inefficacia clinica. Ne consegue che apremilast non è attualmente da considerare come farmaco di salvataggio.

Inibitori delle Janus Kinasi (JAKi)

Fra i **JAKi (tofacitinib e upadacitinib)** disponibili per questa indicazione, in assenza di confronti diretti, non è attualmente possibile stabilire la superiorità dell’uno rispetto all’altro, nei pazienti che hanno fallito un csDMARD.

In particolare, sono attualmente rimborsati, come da scheda di prescrizione AIFA:

- **tofacitinib**, in associazione con MTX in pazienti con malattia a prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite;
- **upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un’attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un’accurata informazione.

Tali farmaci dovranno essere utilizzati solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (csDMARDs, anti-TNFa, IL inibitori e apremilast) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, **nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA e cioè:**

- età ≥ 65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, tofacitinib e upadacitinib potranno essere prescritti nei pazienti adulti, a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARDs ed al fallimento* di almeno 1 anti-TNF α .

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell’aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell’AR.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, anche **nell’ambito di questa classe**, nell’uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

* il fallimento comprende: l’inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Doc PTR n. 277: Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e spondilo artriti assiali non radiografiche**Quesito 5**

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)?
Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili?
Quali i dati di sicurezza?**

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab), **considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN**, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- presenza di malattia attiva definita come segue:
 - ♦ **per la spondilite anchilosante (SA):** malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4
 - ♦ **per la SpAa-nonRx:** malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e **uno fra:**
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
 - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).

Nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi (la prescrizione prevede la compilazione del PT AIFA).

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale.

Premesso che i dati di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-TNF alfa sono più consolidati, in assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab (*vedi commenti nel testo*), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α e inibitore dell'interleuchina 17A) **ed all'interno della classe degli anti-TNF α** , nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si **dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

L04AA29 TOFACITINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA DEI FARMACI PER LA COLITE ULCEROSA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “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”.

L04AA45 FILGOTINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA DEI FARMACI PER LA COLITE ULCEROSA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un medicinale biologico”.

AGGIORNAMENTO DELLA RACCOMANDAZIONE N. 4 DEL DOCUMENTO PTR N. 306 “TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA COLITE ULCEROSA NELL’ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOTECNOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N. 12”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole:

- all’inclusione in PTR dell’estensione delle indicazioni di filgotinib e tofacitinib per il *“trattamento della colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un medicinale biologico”*. I farmaci sono rimborsati in classe H RNRL, possono essere prescritti da centri ospedalieri o da specialisti (reumatologo, gastroenterologo internista) con scheda cartacea secondo i criteri di rimborsabilità e sicurezza definiti da AIFA (G.U. n. 99 del 28 aprile 2023);
- all’aggiornamento del Doc. PTR n. 306 “Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa” per quanto riguarda la Raccomandazione n. 4 relativa ai criteri di scelta fra i biologici disponibili e la Raccomandazione n 5 relativa al posto in terapia dei farmaci JAK inibitori.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il GdL sui farmaci biologici per il trattamento della Colite Ulcerosa ha aggiornato la seguente Raccomandazione secondo il criterio di costo -opportunità.

Doc. PTR n. 306: Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa

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 beneficio/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.

Il GdL ritiene che avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti TNF α , inibitori delle integrine e delle interleuchine) **e all'interno di ogni singola classe** nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il 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.

L04AA41 IMLIFIDASE – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L’uso di imlifidase deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell’ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inclusione in PTR di imlifidase per l’indicazione autorizzata e rimborsata SSN: “trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L’uso deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell’ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati”.

Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione da parte degli specialisti che operano nei Centri trapianti deve avvenire attraverso il relativo Registro web based in accordo ai criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Tenuto conto del fatto che il trattamento con imlifidase deve avvenire preferibilmente nell’arco delle 24 ore antecedenti al trapianto, della non programmabilità e delle tempistiche ristrette in caso di trapianto da donatore cadavere, la CRF, acquisito il parere dei Servizi/Dipartimenti farmaceutici, ritiene che una scorta di farmaco corrispondente ad un trattamento debba essere disponibile presso ciascuno dei 3 Centri individuati in Regione Emilia Romagna per i trapianti di rene, in modo da consentirne il pronto utilizzo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) in stadio 5, il trapianto di rene può garantire un aumento della sopravvivenza del paziente e migliorarne la qualità della vita.

Tuttavia, oltre un terzo dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene sono sensibilizzati in misura variabile nei confronti dei tessuti del potenziale donatore, ovvero presentano anticorpi diretti contro gli antigeni HLA del possibile donatore (DSA), ed il 15% dei pazienti sono classificati come “altamente sensibilizzati”.

I DSA si formano in genere in seguito all'esposizione ad antigeni estranei, ad es. durante la gravidanza, in seguito a trasfusioni di sangue o ad un precedente trapianto d'organo.

La presenza di anticorpi contro un potenziale donatore può esitare in un test di crossmatch positivo per quel donatore, che comporta una controindicazione al trapianto a causa della possibilità di un rigetto iperacuto mediato da anticorpi (AMR) che inizia immediatamente dopo la riperfusione del trapianto e che può comportarne il fallimento.

Il grado di sensibilizzazione viene determinato analizzando il pannello degli anticorpi reattivi (PRA) o usando il PRA calcolato (cPRA). Il PRA si ricava testando il siero del paziente rispetto ad un panel di 30-100 donatori di sangue, mentre il cPRA è un metodo computerizzato per testare il profilo anticorpale del paziente rispetto ad oltre 12.000 potenziali donatori.

Un valore del cPRA (Panel Reactive Ab calcolato) $\geq 80\%$ è indicativo di ipersensibilizzazione. In base ai dati del Registro dei Trapianti, attualmente il 6% circa dei pazienti presenta un cPRA pari all’80-98% e l’8% un cPRA del 98-100 %.

La probabilità di trovare un donatore HLA compatibile per i pazienti con anticorpi che reagiscono contro un'ampia gamma di HLA è molto bassa.

Pertanto, i pazienti altamente sensibilizzati hanno un tempo di attesa più lungo per il trapianto rispetto ai pazienti con grado di sensibilizzazione assente o basso.

Spesso pazienti sensibilizzati diventano non più candidabili al trapianto a causa del subentro di comorbilità o pur rimanendo candidati al trapianto muoiono ancora in dialisi, in attesa del trapianto.

Diverse strategie sono utilizzate nella pratica clinica corrente per rendere i pazienti sensibilizzati eleggibili per il trapianto:

- rimozione degli anticorpi, ad es. mediante plasmateresi o immunoadsorbimento, spesso combinata con agenti di deplezione delle cellule B (ad esempio rituximab e/o bortezomib), agenti immunomodulatori (ad esempio immunoglobulina endovenosa [IVlg]) o bloccanti del complemento (ad esempio eculizumab).

Il fatto, tuttavia, che tali strategie richiedano la somministrazione di dosi ripetute dei farmaci sopra descritti per tempi prolungati le rende percorribili quasi esclusivamente per il trapianto di rene da donatore vivente; i trapianti di rene da donatore deceduto devono, infatti, avvenire entro poche ore dalla morte del donatore per evitare il deterioramento dell'organo donato.

Imlifidase è una cisteina proteasi derivata dall'enzima di degradazione dell'immunoglobulina G (IgG) dello *Streptococcus pyogenes* che scinde le catene pesanti di tutte le sottoclassi di IgG umane ma non di altre immunoglobuline. La scissione delle IgG porta all'eliminazione delle funzioni effettrici Fc-dipendenti, tra cui la citotossicità complemento-dipendente (CDC) e la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Scindendo tutte le IgG, imlifidase riduce il livello di anticorpi donatore-specifici (DSA), consentendo così il trapianto.

Secondo quanto previsto in RCP, deve essere somministrata per via e.v. alla posologia raccomandata di 0,25 mg/kg in unica somministrazione, preferibilmente nell'arco delle 24 ore antecedenti al trapianto. Se necessario, può essere somministrata una 2° dose entro 24 h dalla prima.

Dopo il trattamento con imlifidase, la conversione del crossmatch da positivo a negativo deve essere confermata prima del trapianto e l'RCP riporta che nella maggior parte dei pazienti è sufficiente una dose per la conversione del crossmatch.

E' previsto che l'infusione del farmaco sia preceduta da una premedicazione con corticosteroidi e antistaminici per ridurre il rischio di reazioni all'infusione.

L'RCP prevede, inoltre, che i pazienti trattati con imlifidase ricevano, dopo il trapianto:

- una terapia standard con immunosoppressori in accordo con quanto previsto per i trapianti di rene in quanto imlifidase non ne elimina la necessità;
- una profilassi antibiotica orale contro gli agenti patogeni delle vie respiratorie per 4 settimane.

L04AA43 RAVULIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) che sono naïve agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR della estensione di indicazioni di ravulizumab al “trattamento di pazienti con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) che sono naïve agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab”.

Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione da parte dei Centri che sono già stati individuati dalla Regione Emilia-Romagna per la diagnosi, trattamento e follow up delle sindromi emolitico uremiche deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa) è una malattia rara [incidenza stimata: 0,8/1.000.000; prevalenza stimata: 10/1.000.000, sia in Europa, che in particolare in Italia (Ardissino et al. 2016)], si manifesta con anemia emolitica, trombocitopenia, danno renale acuto e complicanze extra-renali (dal 20% al 48% circa dei pazienti presenta segni e sintomi di danno agli organi extra-renali, inclusi enzimi epatici o pancreatici elevati, pericardite, emorragia intra-alveolare, convulsioni, coscienza alterata e deficit neurologici focali).

La causa predominante alla base della SEUa è la “disregolazione” della via alternativa del complemento, con conseguente attivazione incontrollata della cascata del complemento che causa infiammazione, attivazione e danno endoteliale e uno stato protrombotico/procoagulante, alla base della microangiopatia trombotica sistemica associata alla malattia. La disfunzione multiorgano comporta una prognosi infausta. E’ pertanto importante riconoscere e trattare precocemente la SEUa.

Sono identificate le seguenti forme di SEUa:

- idiopatica
- mediata dalla coagulazione (DGKe, THBD)
- associata a polmonite pneumococcica
- secondaria a neoplasie, terapie farmacologiche, post trapianto di midollo, auto-immune, infezioni, vaccinazioni
- secondaria a dismetabolismo della cobalamina (MMA)

Mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine del complemento sono identificate nel 50-60% dei pazienti con SEUa, sebbene non sia richiesta l'evidenza di un'anomalia genetica per la diagnosi.

Prima della disponibilità degli inibitori del complemento (il capostipite eculizumab è disponibile dal 2008), il trattamento della SEUa era limitato alla terapia con plasma, per la capacità di correggere i parametri ematici, senza tuttavia avere un effetto favorevole sulla disregolazione del complemento né sulla microangiopatia trombotica, tanto che alla fine degli anni '90, a 5 anni dalla diagnosi solo il 20% dei pazienti era in vita e il 50% dei sopravvissuti (adulti) era in dialisi cronica; la percentuale di recidive di SEU anche dopo trapianto renale era pari all'80% circa.

Ravulizumab è, un anticorpo monoclonale IgG2/4k, ottenuto introducendo 4 mutazioni uniche nella catena pesante di eculizumab con conseguente aumento dell'emivita anticorpale, consentendo la somministrazione (nella fase di mantenimento) una volta ogni 8 settimane.

Il meccanismo condiviso di entrambi gli anticorpi consiste nel legame specifico con la proteina C5 del complemento, che ne inibisce il clivaggio a C5a (anafilotossina proinfiammatoria) e a C5b [subunità che avvia il complesso terminale del complemento (C5b-9)]. Viene così inibita la formazione del complesso C5b-9 sulla membrana dell'eritrocita, la lisi cellulare con necrosi, il rilascio del contenuto intra-cellulare nell'interstizio e la flogosi.

Poiché ravulizumab ed eculizumab agiscono a valle nella cascata, vengono mantenute le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

Secondo quanto riportato nei rispettivi RCP, rispetto alla durata della terapia nella SEUa:

- il trattamento con **ravulizumab** per risolvere le manifestazioni di microangiopatia trombotica (MT) deve avere una durata minima di 6 mesi, oltre la quale la durata del trattamento deve essere considerata singolarmente per ogni paziente. I pazienti che presentano un rischio più elevato di recidiva di MT, sulla base del giudizio clinico, possono necessitare di una terapia cronica;
- il trattamento con **eculizumab** è raccomandato per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione non sia clinicamente indicata.

A questo proposito va osservato che si stanno accumulando numerose evidenze a supporto della sospensione o comunque di una rimodulazione degli intervalli fra le dosi di eculizumab nei pazienti in remissione stabile e a basso rischio di recidiva, mantenendo un monitoraggio stretto del paziente. Tale approccio deve, tuttavia, essere considerato attualmente off label.

Complessivamente, sulla base delle rispettive posologie riportate in RCP, il costo attuale di un trattamento con ravulizumab è inferiore a quello di eculizumab, sia per quanto riguarda la SEUa che per quanto riguarda l'EPN.

I costi della terapia con i due farmaci andranno rivalutati dopo la rinegoziazione del prezzo che seguirà la perdita del brevetto e la disponibilità del biosimilare di eculizumab e/o a seguito ad es. dell'approvazione di nuove indicazioni terapeutiche.

Per quanto riguarda la copertura brevettuale di eculizumab per le due indicazioni ematologiche, questa è già scaduta per l'indicazione nel trattamento dell'EPN, mentre per il trattamento della SEUa scadrà nel 2029.²

L04AA51 ANIFROLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard”.

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 anifrolumab “Come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard”. Il farmaco è rimborsato SSN in classe H OSP, è prescrivibile con compilazione di un registro web-based in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU n. 76 del 30 marzo 2023).

La CRF, inoltre, chiede al GdL regionale sui farmaci biologici in reumatologia di definire il posto in terapia di anifrolumab rispetto a belimumab già presente in PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune non organo specifica ad eziologia poco conosciuta e multifattoriale (predisposizione genetica, stimoli ambientali che alterano la risposta immunitaria con comparsa di auto anticorpi, infiammazione cronica).

È una malattia invalidante e la sua diagnosi è spesso tardiva. La presenza di febbre/febbricola, malessere generale, artralgia, mialgia, affaticamento, possono limitare lo svolgimento delle attività quotidiane in un terzo dei pazienti. E' caratterizzata dalla produzione di un'ampia gamma di autoanticorpi e immunocomplessi responsabili del danno a vari organi e tessuti. Ha un'incidenza maggiore nel sesso femminile; è più frequente ed aggressiva negli afroamericani, ispanici, asiatici rispetto ai caucasici.

Le più comuni manifestazioni cliniche e di laboratorio sono: quelle muscolo-scheletriche (95%) seguite da quelle cutanee (85%) ed ematologiche (anemia, leucopenia, linfocitopenia, piastrinopenia); il coinvolgimento renale è variabile (dal 5 al 75%) principalmente rappresentato dalla glomerulonefrite lupica che può condurre ad insufficienza renale. Altre manifestazioni meno comuni sono quelle cardiache (aterosclerosi precoce e rischio CV aumentato), neurologiche e polmonari.

Il decorso della malattia può essere: cronico, recidivante-remittente (fasi alterne di attività e remissione della malattia), quiescente, con esacerbazioni (flare).

I principali farmaci utilizzati nel LES come terapia iniziale sono gli antimalarici (cloroquina o idrossicloroquina) spesso associati ai corticosteroidi e ai FANS come sintomatici e nelle forme più gravi o non adeguatamente controllate dalla terapia di base, è possibile associare un immunosoppressore (azatioprina, MTX, ciclofosfamide) oppure ciclosporina A (L.648/96), micofenolato (L.648/96) oppure talidomide, leflunomide, IG vena, rituximab; l'uso di questi ultimi è considerato off-label. In caso di mancato controllo e/o progressione della malattia, solitamente si rende necessario un aumento delle dosi di corticosteroidi o l'aggiunta di farmaci citotossici e immunodepressori e ciò espone il paziente a numerosi effetti collaterali e al rischio di complicanze. Nonostante la terapia standard circa il 50% dei pazienti presenta una malattia cronicamente attiva, recidivante-remittente o con esacerbazioni.

L'attivazione del sistema dell'IFN I, mediato dai recettori IFN- $\alpha/\beta/\omega$ (IFNAR), che danno origine alla trascrizione di geni stimolati dagli interferoni (*IFN gene signature*) gioca un ruolo patogenetico fondamentale nel LES.

² Al momento della valutazione di ravulizumab per l'uso nella SEUa da parte della CRF (riunione del 18.05.2023) risultava autorizzato mediante procedura centralizzata EMA un primo biosimilare di eculizumab (Bekemv® Ditta Amgen, 19.04.2023) ed il CHMP aveva espresso un parere positivo per un secondo biosimilare (Epsqli® Ditta Samsung Bioepis, parere del 30.03.2023). Bekemv® era in negoziazione da parte di AIFA.

Alla data del 26.07.2023 risultano autorizzati entrambi i biosimilari. Per Bekemv® è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale la Determina di rimborsabilità (G.U. n. 157 del 07.07.2023).

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale IgG/K completamente umano che si lega ai recettori IFNAR impedendo il “cell signalling” da parte di tutti gli IFN di tipo I. È commercializzato in flaconi da 2 ml (150 mg/ml) di concentrato per soluzione per infusione EV. Lo schema posologico prevede la somministrazione EV di 300 mg ogni 4 settimane.

M05BX05 BUROSUMAB – sc, H RRL (prescrizione dei Centri di riferimento per la diagnosi e trattamento dell’ipofosfatemia X-linked individuati dalle Regioni), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’ipofosfatemia X-linked (XLH) nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea, e negli adulti”.

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 dell’estensione di indicazioni di burosumab nel *“trattamento dell’ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea e negli adulti”*. Burosumab è già inserito in PTR per il *“trattamento dell’ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini di età pari o superiore a 1 anno e negli adolescenti con sistema scheletrico in crescita”* (Determina di aggiornamento del PTR n. 21664 del 21.11.2019).

Il farmaco è classificato in classe H RRL con prescrizione da parte di Centri ospedalieri individuati dalle Regioni, vincolata alla compilazione di un Registro AIFA di monitoraggio web-based, in accordo con le condizioni di rimborsabilità, eleggibilità e appropriatezza definite nella G.U. n. 71 del 24 marzo 2023.

In Regione Emilia-Romagna sono abilitati al Registro web based AIFA di burosumab per l’età pediatrica i Centri per la diagnosi, trattamento e follow up del rachitismo non vitamina D dipendente già autorizzati al momento dell’inserimento del farmaco in PTR; per l’adulto (≥ 18 anni), in aggiunta ai suddetti Centri, la prescrizione attraverso il Registro sarà abilitata all’Istituto Ortopedico Rizzoli che ha attualmente in carico pazienti affetti da tale patologia. Eventuali ulteriori Centri nell’ambito della Rete regionale per le malattie rare verranno abilitati, su richiesta, qualora se ne presenti la necessità.

In considerazione dei risultati degli studi nell’adulto la CRF decide di effettuare un monitoraggio periodico dei trattamenti effettuati nella popolazione adulta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’ipofosfatemia X-linked (LXH) è una malattia rara, una forma genetica di rachitismo ipofosfatemico causata da una mutazione autosomica dominante del gene deputato alla regolazione del fosfato (PHEX).

Questa mutazione porta ad un’eccessiva produzione del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF-23), un ormone prodotto dagli osteociti, la cui azione contribuisce all’omeostasi del fosforo favorendone l’escrezione a livello urinario e riducendo la sintesi di 1,25(OH)₂-vit.D, che a sua volta è responsabile anche dell’assorbimento intestinale del fosfato.

La malattia esordisce nei primi anni di vita e, con la crescita, i bambini sviluppano importanti deformità ossee soprattutto a carico delle ossa lunghe a rapido accrescimento. I soggetti non trattati raggiungono una statura disarmonica di 135-165 cm (con prevalenza del tronco sugli arti inferiori). Negli adulti, l’osteomalacia cronica porta spesso allo sviluppo di arti arcuati, fratture patologiche e pseudofratture, artrosi precoce ed entesopatie che causano rigidità, dolore, funzionalità fisica limitata e peggioramento della qualità della vita. L’obiettivo del trattamento nel paziente adulto è di correggere o ridurre la progressione del rachitismo in osteomalacia; finora nessun farmaco era autorizzato per il trattamento di questa fascia di età.

Burosumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) che tramite l’inibizione dell’attività del FGF23, consente il riassorbimento del fosfato a livello renale ripristinandone i valori sierici normali e aumenta la concentrazione sierica di 1,25(OH)₂ vit.D.

N05AE05 LURASIDONE – os, A RR, PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 13 anni di età”. Per l’indicazione è prevista la prescrizione mediante il “PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI LURASIDONE NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA NEGLI ADOLESCENTI DAI 13 ANNI DI ETA’ “.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerata l’istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione delle indicazioni di lurasidone al trattamento della schizofrenia a partire dai 3 anni di età.

Il farmaco è classificato in classe A RR PHT. Ai fini della prescrizione in ambito pediatrico AIFA ha definito un Piano terapeutico cartaceo e individuato quali prescrittori i Centri identificati dalle Regioni o gli specialisti in psichiatria e neuropsichiatria infantile (GU n. 21 del 26.01.2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Un numero limitato di antipsicotici di 2° generazione è utilizzabile per il trattamento della schizofrenia in ambito pediatrico, sulla base delle indicazioni approvate o in virtù dell’inclusione nell’Allegato P8 «farmaci con evidenza scientifica a supporto dell’uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate» della L.648/96 (si veda la Tabella 1 per i particolari).

Lurasidone rappresenta, pertanto, un’ulteriore opzione disponibile per tale impiego, somministrabile per via orale.

Tabella 1. Antipsicotici “di 2° generazione” orali con indicazione nel trattamento della schizofrenia in ambito pediatrico

Classe terapeutica	Principio attivo	Uso pediatrico
N05AL - benzamidi	amisulpride	RCP: Non raccomandato dalla pubertà all’età adulta; Controindicato nei bambini prepuberi
N05AE – Derivati dell’indolo	Lurasidone	RCP: a partire da 13 anni (GU n. 21 del 26.01.2023)
	Ziprasidone	RCP: no
N05AH - Diazepine, oxazepine e tiazepine	Olanzapina	RCP: non raccomandato; L. 648/96: > 7 anni
	Quetiapina	RCP: non raccomandato; L. 648/96: ≥ 12 anni
	Clozapina (solo pazienti non responder)	RCP: dai 16 anni; L. 648/96: >7 anni
N05AX – Altri antipsicotici	Aripiprazolo	RCP: a partire dai 15 anni (solo os); L. 648/96: a partire dai 13 anni
	Risperidone	RCP: non raccomandato
	Paliperidone	RCP: a partire dai 15 anni (solo os)
	Cariprazina	RCP: no

Le principali prove di efficacia e sicurezza su cui si è basata l'approvazione di EMA dell'estensione pediatrica di lurasidone derivano da:

- un RCT di fase III, short term, che ha arruolato un totale di 326 adolescenti con età 13-17 anni con diagnosi di schizofrenia e riacutizzazione dei sintomi psicotici in corso. Lo studio è durato 6 settimane ed aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità di lurasidone (40 o 80 mg/die) rispetto al placebo nel controllare l'episodio acuto. I pazienti potevano essere ospedalizzati per parte dello studio; la dimissione veniva decisa in base al giudizio clinico tenendo conto della stabilità del quadro clinico e del contesto familiare. La variazione del PANSS total score a 6 settimane rappresentava l'esito primario di efficacia; la variazione del CGI-S score a 6 settimane l'esito secondario principale [Goldman R et al. J Child Adol Psychopharmacol 2017]
- uno studio long term, durato 104 settimane, che ha arruolato 271 pazienti che avevano completato lo studio short term ed il cui obiettivo era di valutare sicurezza ed efficacia di lurasidone, somministrato a dosi flessibili (20-80 mg SID) per un periodo prolungato [Correll CU et al. CNS Spectrums 2022].

Risultati principali:

Studio short term (6 settimane): la tabella 2 riassume i principali risultati dello studio a breve termine.

Entrambi i dosaggi sono risultati superiori al placebo nel migliorare la sintomatologia correlata alla schizofrenia.

Tabella 2. Principali risultati dello studio short term (in rosso i risultati statisticamente significativi)

Esito primario - Δ PANSS total score a 6 settimane		Δ vs baseline	Δ vs P
Esito secondario principale - Δ CGI-S score a 6 settimane			
PANSS total score medio al baseline: 94	L 40 mg SID n =108	-18,6 ± 1,6	-8,0 ± 2,2 [95% CI n.r.]
	L 80 mg SID n = 106	-18,3 ± 1,6	-7,7 ± 2,2 [95% CI n.r.]
	P n = 112	-10,5 ± 1,6	----
CGI-S score medio al baseline: 4,8-4,9	L 40 mg SID n = 108	-1,0 ± 0,1	-0,5 [95% CI n.r.]
	L 120 mg SID n = 106	-0,9 ± 0,1	-0,4 [95% CI n.r.]
	P n = 112	-0,5 ± 0,1	----

La percentuale di responder³, è risultata superiore al placebo con entrambi i dosaggi di lurasidone, con una differenza assoluta rispetto al braccio placebo pari a +18% con il dosaggio di 40 mg (OR 2,28, 95% CI da +1,25 a +4,18) e a +21% con il dosaggio di 80 mg (OR 2,61, 95% CI da +1,42 a +4,82).

Studio long term (104 settimane): gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati cefalea, ansia, nausea, sintomi extrapiramidali. La frequenza è risultata simile, indipendentemente dal trattamento iniziale di assegnazione (lurasidone o placebo) nello studio short term.

In particolare, l'incidenza di eventi avversi extrapiramidali (esclusa l'acatisia) è stata pari al 9,6%. Complessivamente 20/271 pazienti (7,4%) hanno riportato un evento avverso grave.

Le principali ragioni di interruzione dello studio sono state: eventi avversi (11%) e ritiro del consenso (14%).

Il 4% dei pazienti ha interrotto per mancanza di efficacia, il 9% per "altre cause".

Analogamente a quanto osservato nell'adulto, lurasidone ha avuto, anche nella fascia pediatrica, un effetto pressoché neutro sul peso, sui parametri metabolici e sulla prolattinemia.

Per quanto riguarda l'efficacia, con la prosecuzione del trattamento la risposta si è mantenuta stabile.

³ Responder = è definito come paziente che ha avuto una riduzione del PANSS total score di almeno il 20%.

RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DELLA NOTA AIFA 85 E DEL PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER.**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito l'aggiornamento della Nota AIFA 85 relativa ai farmaci per il trattamento della Malattia di Alzheimer (MdA) ed il Piano terapeutico AIFA per la loro prescrizione (GU n. 73 del 27.03.2023).

In particolare, con l'aggiornamento 2023 della Nota 85 sono state introdotte le seguenti modifiche:

- è stata allineata la denominazione dei Centri prescrittori, in modo da renderla aderente alla realtà attuale in cui le Unità Valutazione Alzheimer (UVA) sono confluite in Centri per i disturbi cognitivi e le demenze;
- le indicazioni per cui memantina può essere prescritta in regime SSN sono state ampliate a ricomprendere anche le forme di MdA gravi (MMSE <10), in accordo con le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida NICE sulla valutazione e trattamento delle demenze del 2018 (www.nice.org.uk/guidance/ng97);

Sempre in accordo con le LG NICE sulla valutazione e trattamento delle demenze 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng97 l'aggiornamento della Nota sottolinea che:

- ai fini della valutazione di efficacia a 3 mesi occorre che il giudizio avvenga nel contesto di una valutazione clinica complessiva, che tenga conto non solo della funzione cognitiva, ma anche della valutazione funzionale e dei disturbi comportamentali del paziente;
- se il paziente progredisce a una forma di MdA grave (punteggio MMSE \leq 10) occorre valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento, sulla base della valutazione del profilo beneficio/rischio individuale

Sono stati, inoltre, aggiornati:

a. il Background della Nota, in particolare per quanto riguarda i «capitoli» relativi a:

- Implicazioni cliniche dei recenti risultati, in cui sono state considerate le raccomandazioni delle LG EFNS-ENS/EAN (Schmidt et al, 2015) e NICE (2018). E' chiarito che la Nota non impedisce la co-somministrazione di inibitori delle colinesterasi e memantina;
- Particolari avvertenze:
 - sono state aggiornate le considerazioni rispetto alla frequenza delle rivalutazioni successive al terzo mese di trattamento, alla valutazione della risposta ed alla cadenza del rinnovo del Piano Terapeutico;
 - viene raccomandato il monitoraggio periodico con ECG per valutazione del QTc, in particolare per i pazienti con: disturbi del ritmo cardiaco, malattia cardiaca pre-esistente rilevante e/o in politerapia con farmaci che possono influenzare il QTc o indurre bradicardia o in presenza di squilibri elettrolitici
 - sono considerati i criteri aggiornati per la diagnosi di Malattia di Alzheimer probabile (riferimento: criteri NIA-AA 2011, Mc Khan et al. 2011).

b. la Bibliografia, per tenere conto della ulteriore letteratura considerata.

E' stato, infine, istituito un Piano terapeutico AIFA specifico per la prescrizione dei farmaci per il trattamento della MdA, in luogo del precedente Piano terapeutico generico.

N07XX11 PITOLISANT – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: neurologo), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in adulti, adolescenti e bambini dall’età di 6 anni per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in adulti per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia”.

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 pitolisant per l’uso “negli adulti per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia”. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT ed è prevista la prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della narcolessia (GU n. 71 del 24.03.2023).

Analogamente agli altri farmaci per il trattamento della narcolessia, la CRF ritiene di limitarne l’erogazione alla Distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La narcolessia è una malattia rara che consiste in un’alterazione del ciclo sonno/veglia. La prevalenza stimata è di 2,5-5/10.000 persone. L’esordio avviene nell’infanzia ma la maggior parte dei pazienti viene diagnosticato nella tarda adolescenza o in età adulta.

Le manifestazioni principali sono rappresentate da una eccessiva sonnolenza diurna (EDS), associata nella metà circa dei pazienti a cataplessia, ossia ad una improvvisa e temporanea perdita del tono muscolare, non accompagnata da perdita di coscienza, che si manifesta in concomitanza a variazioni dello stato emozionale del paziente.

Sono disponibili per il trattamento di questa patologia:

- modafinil (Provigil®) con indicazione “negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia”. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT e la sua prescrizione deve avvenire da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia mediante la compilazione di un Piano terapeutico;
- sodio oxibato (Xyrem®) con indicazione nel “trattamento della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti”. Il farmaco è classificato in classe C RNRL con prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia o degli specialisti neurologi;
- solriamfetol (Sunosi®), con indicazione “negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia”. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT e la sua prescrizione deve avvenire da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia.

Pitolisant è disponibile dal 2018 con il nome commerciale Wakix® per il “trattamento della narcolessia con o senza cataplessia”⁴ negli adulti. Per tale indicazione era stato inizialmente classificato in classe C da AIFA, mentre recentemente l’Agenzia ne ha rinegoziato la rimborsabilità, classificandolo in classe A RRL PHT, con prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia.

Come risulta dall’analisi dei flussi amministrativi della farmaceutica ospedaliera, la disponibilità in commercio del farmaco anche prima che ottenesse la rimborsabilità ne ha di fatto consentito la prescrizione da parte dei Centri regionali individuati per la narcolessia, nell’ambito delle regole definite in Regione Emilia-Romagna per l’impiego dei farmaci di fascia C per il trattamento di patologie rare. A tal proposito erano stati concordati criteri di utilizzo con i Centri criteri per la prescrizione e prosecuzione del trattamento in modo da garantire un accesso omogeneo sul territorio regionale.

⁴ L’altra specialità a base di pitolisant, Ozawade®, che presenta gli stessi confezionamenti e dosaggi di Wakix® è indicata esclusivamente per “migliorare lo stato di veglia e ridurre l’eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness, EDS) in pz adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (obstructive sleep apnea, OSA) nei quali l’EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l’OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata”.

R03DX09 MEPOLIZUMAB – sc, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: otorinolaringoiatra, immunologo, allergologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia”.

Per l'estensione di indicazioni sono rimborsate SSN le confezioni:

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile uso sc contenente 100 mg di mepolizumab

1 penna preriempita 100 mg/1 ml uso sc

1 siringa preriempita 100 mg/1 ml uso sc

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 325 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI DUPILUMAB, OMALIZUMAB E MEPOLIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA RINOSINUSITE CRONICA CON POLIPOS NASALE (CRSwNP)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per mepolizumab nell'estensione dell'indicazione terapeutica: “rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP): come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con i corticosteroidi sistemici e/o chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia”, ha inserito il farmaco in PTR. Per questa indicazione mepolizumab è disponibile in classe A- PHT in confezioni contenenti 1 flaconcino o 1 penna/siringa preriempita da 100 mg, prescrivibili attraverso un Piano terapeutico cartaceo del quale AIFA ha definito il template. Il regime di fornitura è RRL (G.U. n. 51 del 1° marzo 2023).

La CRF dispone l'aggiornamento del Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 325*) a partire dal template AIFA per la prescrizione di mepolizumab, omalizumab e dupilumab nel trattamento *add on* della CRSwNP al fine di allineare la durata del Piano ai follow up previsti per la valutazione dell'efficacia e tollerabilità del trattamento e di includere l'informazione rispetto alla necessità di eseguire un'endoscopia delle cavità nasali per la conferma della diagnosi di CRSwNP.

Ai fini della individuazione dei Centri prescrittori, in accordo con quanto deciso per omalizumab e dupilumab per tale indicazione, la CRF ritiene di:

- riservare la prescrizione al trattamento della CRSwNP grave, in *add on* ai corticosteroidi intranasali alle U.O. di Otorinolaringoiatria individuate in accordo con le Aziende Sanitarie. Inoltre, in considerazione della possibilità che la rinosinusite con poliposi possa coesistere con altre condizioni cliniche caratterizzate da una infiammazione di tipo 2 (es. asma, dermatite atopica) ritiene che occorra favorire la presa in carico dei pazienti da parte dello specialista che gestisce la patologia predominante e in particolare che i pazienti che presentano i criteri di eleggibilità definiti nel Piano terapeutico cartaceo AIFA possano essere presi in carico direttamente da parte delle UO di otorinolaringoiatria individuate se:
 - presentano una CRSwNP non associata ad altre patologie riconducibili ad infiammazione di tipo 2 di entità clinicamente rilevante.

Al fine di favorire la gestione dei pazienti che presentano contemporaneamente più di una patologia correlata ad infiammazione di tipo 2 (ad es. asma o dermatite atopica, associata a rinosinusite con poliposi nasale), la CRF auspica che a livello delle singole realtà provinciali gli specialisti coinvolti nella prescrizione di dupilumab, omalizumab e mepolizumab per le varie indicazioni condividano le rispettive modalità organizzative e prescrittive.

Per quanto riguarda l'erogazione del farmaco, la CRF decide di mantenere l'esclusiva Distribuzione Diretta per tutte le indicazioni.

La CRF, infine, in considerazione della disponibilità per le medesime indicazioni di tre anticorpi monoclonali (mepolizumab, omalizumab e dupilumab), ritiene necessario convocare un GdL che definisca il posto in terapia di questi farmaci nella specifica indicazione e, in base alle evidenze disponibili, esprima un parere sulla durata del trattamento (continuativa o ciclica).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La rinosinusite cronica negli adulti è una malattia caratterizzata da una infiammazione cronica della mucosa del naso e dei seni paranasali in presenza di due o più sintomi di cui almeno uno rappresentato da ostruzione/congestione nasale o gocciolamento nasale anteriore o posteriore, associati o meno a dolore/pressione al volto e riduzione o perdita dell'olfatto, della durata di almeno 12 settimane; si può presentare con o senza poliposi (EPOS Fokkens WJ et al. 2020). La rinosinusite con poliposi è caratterizzata da una infiammazione cronica prevalentemente di tipo 2 che è alla base delle manifestazioni cliniche come la formazione dei polipi nasali, l'iperproduzione di muco, l'ostruzione nasale, la perdita dell'olfatto e il dolore facciale. Comunemente si associa ad asma (30%-70% dei casi) ed è direttamente correlata alla sua gravità. E' una malattia recidivante e il 40%-60% circa di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico endoscopico (ESS) vanno incontro a ricadute a 6 mesi dall'intervento (Adam S Laryngoscope, 2017).

In prima istanza, la diagnosi viene eseguita per via endoscopica con la rilevazione della presenza e la misurazione della dimensione dei polipi, in ogni cavità nasale, attraverso lo score NPS (Nasal Polyps Score), in alternativa con una TAC che valuta l'opacizzazione dei seni paranasali ed una stadiazione attraverso lo score Lund-Mackay (punteggio da 0 a 12 per lato).

La gravità della malattia può essere valutata mediante l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita del paziente applicando parametri specifici di valutazione più o meno oggettivi come:

- score NPS che prevede un punteggio, per lato, da 0 (nessun polipo) a 4 come massima compromissione, dove un punteggio complessivo NPS \geq 5 identifica un paziente grave;
- questionario SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test a 22 item) con punteggi da 0 (nessuna patologia) a 110 (status peggiore della patologia). Lo score ha lo scopo di valutare i sintomi e l'impatto sociale ed emotivo della malattia; un punteggio SNOT-22 \geq 50 identifica un paziente con sintomatologia grave (Toma S et al. 2016).

In aggiunta è possibile valutare la gravità della patologia mediante la VAS (Visual Analogue Scale) che ha punteggi da 0 a 10. Un punteggio VAS \geq 5 indica un impatto rilevante dalla patologia sulla qualità della vita.

I principali trattamenti attualmente disponibili per la gestione della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e raccomandati dallo *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* si differenziano, rispetto alla gravità dei sintomi:

- sintomi lievi-moderati: **corticosteroidi intranasali (INCS)** per via topica per rallentare la crescita dei polipi, ritardare la chirurgia o prevenire le recidive dopo chirurgia;
- sintomi gravi e/o persistenti: **corticosteroidi sistemici**, iniettivi e orali (OCS), per brevi cicli (14 giorni alle dosi di 30-60 mg per un massimo di 1-2 cicli/anno) in aggiunta agli steroidi locali nei pazienti con malattia non controllata o parzialmente controllata.

La chirurgia endoscopica naso-sinusale è raccomandata nei pazienti con CRSwNP e una delle seguenti caratteristiche:

- CRSwNP grave che non ha ottenuto un miglioramento dopo il trattamento con corticosteroidi per via sistemica e/o
- per i quali non sono raccomandati ulteriori cicli di trattamento con corticosteroidi per via sistemica,
- che presentano malattia meno grave, ma con sintomi persistenti nonostante la terapia medica che necessitano di ottimizzare la ventilazione fra naso e seni-paranasali per favorire l'azione degli INCS.

Mepolizumab (MEPO) è un anticorpo monoclonale IgG1 umano il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) per la quale ha elevata affinità e specificità. L'IL-5 è la citochina principale responsabile della crescita e della differenziazione, del reclutamento, dell'attivazione e della sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab blocca il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale per IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili; di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

È il terzo anticorpo monoclonale autorizzato in Europa come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia e viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 100 mg ogni 4 settimane.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELL'ESITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI O INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

TUMORI GASTROESOFAGEI AVANZATI O METASTATICI-1° LINEA DI TERAPIA

L01FF02 PEMBROLIZUMAB - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 ".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 166 del 18.07.2023 è stata pubblicata la Determina di rimborsabilità di pembrolizumab per l'uso "in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 ". Il farmaco è classificato in classe H OSP; la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA.

A pembrolizumab per tale indicazione è stata riconosciuta l'innovatività condizionata.

La Raccomandazione del Gruppo di lavoro GReFO relativa a pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea era già stata approvata dalla CRF nella riunione del 23 marzo 2023 (vedi verbale https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_23-marzo-2023-da-caricare.pdf).

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

ADENOCARCINOMA DELL'ESOFAGO E/O DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA LOCALMENTE AVANZATO NON RESECABILE O METASTATICO, HER2 NEGATIVO, 1° LINEA

Trattamento: pembrolizumab+chemioterapia

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dell'esofago e/o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico, HER2 negativo, con espressione di PD-L1 con punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 10 , **pembrolizumab** in associazione a **chemioterapia** di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 2)

Trattamento: chemioterapia

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dell'esofago e/o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico, HER2 negativo, con espressione di PD-L1 con punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 10 , la **chemioterapia** di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, in prima linea di terapia, **non dovrebbe essere utilizzata** (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-sfavorevole**. (Figura 2)

CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DELL'ESOFAGO LOCALMENTE AVANZATO NON RESECABILE O METASTATICO, 1° LINEA**Trattamento: pembrolizumab+chemioterapia**

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma **squamocellulare** dell’esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico, con espressione di PD-L1 con punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 10 , **pembrolizumab** in associazione a **chemioterapia** di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

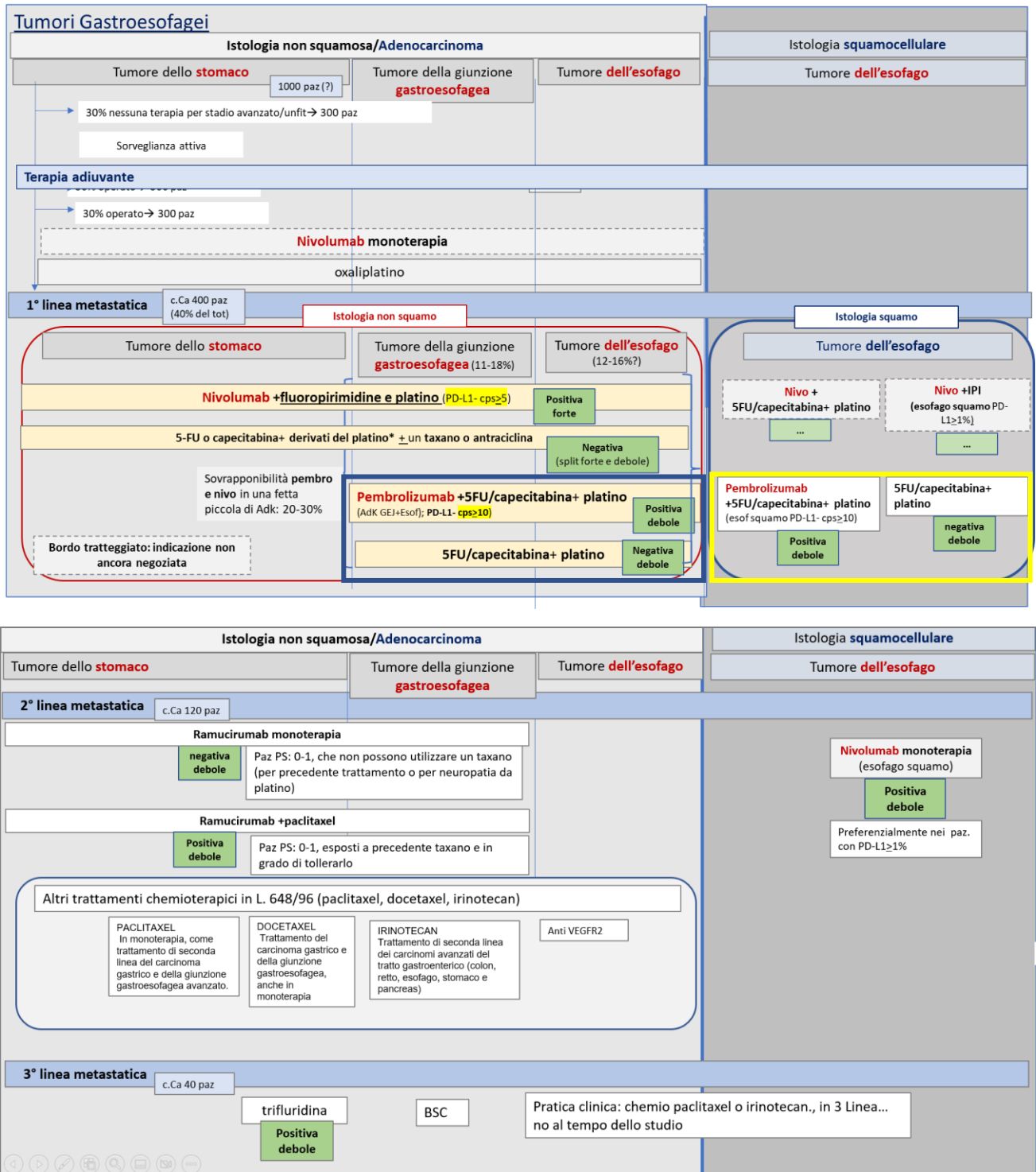
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 2)

Trattamento: chemioterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma squamocellulare dell’esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico, con espressione di PD-L1 con punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 10 , la **chemioterapia** di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, in prima linea di terapia, **non dovrebbe essere utilizzata** (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-sfavorevole**. (Figura 2)

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori gastroesofagei, in stadio metastatico. Focus sui trattamenti disponibili per AdK dell'esofago e giunzione gastroesofagea con PD-L1 con CPS \geq 10 (cornice blu) e sui trattamenti per il carcinoma squamocellulare dell'esofago con PD-L1 con CPS \geq 10 (cornice gialla)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione definitiva.

TUMORE MAMMARIO TRIPLIO NEGATIVO (TNBC), NON RESECABILE, LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO, 1° LINEA**L01FF02 PEMBROLIZUMAB - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a chemioterapia, nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS = 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica”.****DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 166 del 18.07.2023 è stata pubblicata la Determina di rimborsabilità di pembrolizumab per l'uso “in associazione a chemioterapia, nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS = 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica”. Il farmaco è classificato in classe H OSP; la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA.

La Raccomandazione del Gruppo di lavoro GReFO relativa a pembrolizumab in associazione a chemioterapia, per il trattamento di prima linea nel carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico era già stata approvata dalla CRF nella riunione del 23 marzo 2023 (vedi [verbale https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_23-marzo-2023-da-caricare.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_23-marzo-2023-da-caricare.pdf)).

L'uso di pembrolizumab in associazione a chemioterapia 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+chemioterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC), non resecabile, localmente avanzato o metastatico non precedentemente esposti a chemioterapia per malattia metastatica **pembrolizumab** in associazione a **chemioterapia**** **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**. (Figura 3)

**Nei pazienti i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 con $CPS \geq 10$

Trattamento: atezolizumab+nabpaclitaxel

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC), non resecabile, localmente avanzato o metastatico non precedentemente esposti a chemioterapia per malattia metastatica **atezolizumab** in associazione a **nabpaclitaxel*** **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

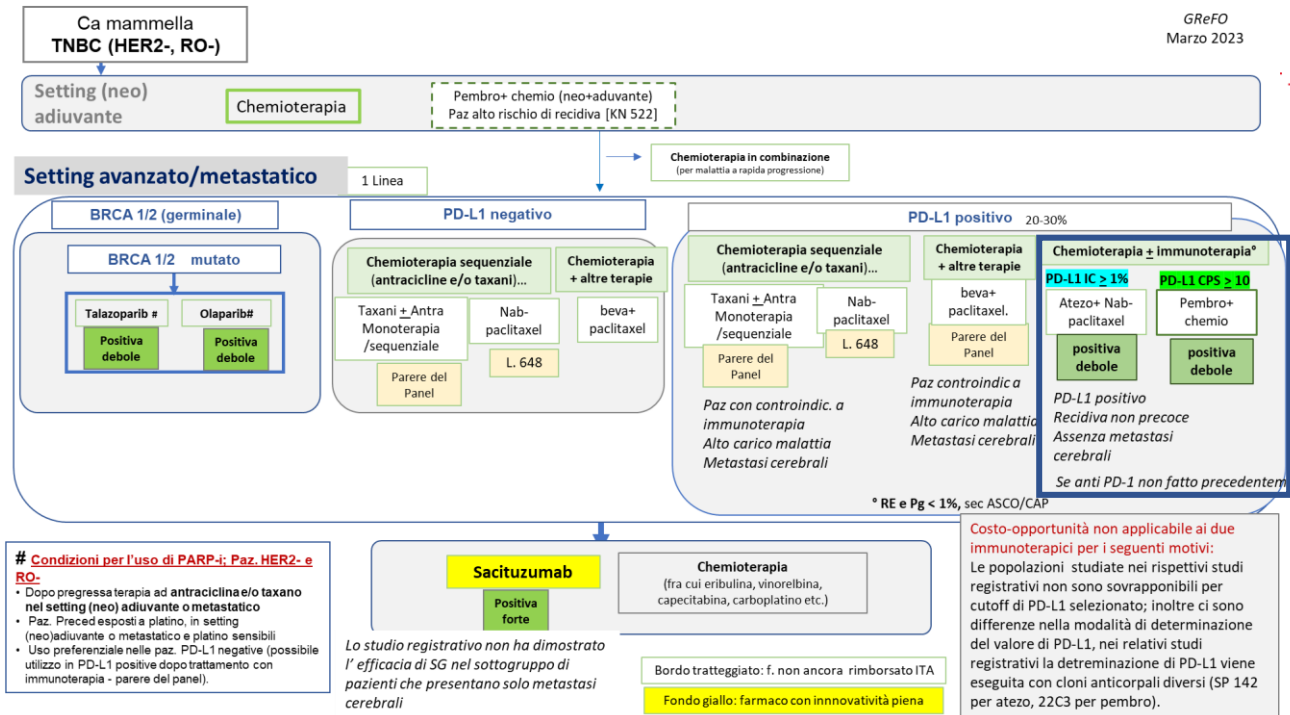
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 3)

*Nei pazienti i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 ≥ 1

Costo-opportunità non applicabile ai due immunoterapici per i seguenti motivi:

Le popolazioni studiate nei rispettivi studi registrativi non sono sovrapponibili per cutoff di PD-L1 selezionato; inoltre, ci sono differenze nella modalità di determinazione del valore di PD-L1, nei relativi studi registrativi la determinazione di PD-L1 viene eseguita con cloni anticorpali diversi (SP 142 per atezolizumab, 22C3 per pembrolizumab).

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario triplo negativo (TNBC), non resecabile, localmente avanzato o metastatico, in 1° Linea di terapia. Focus sui trattamenti immunoterapici (cornice blu).



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione definitiva.

Il documento PTR n. 325* è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<https://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, sono resi disponibili, nelle more delle raccomandazioni del Panel GReFO e della valutazione da parte della CRF, i seguenti farmaci:

- **trastuzumab deruxtecan** per l'indicazione rimborsata SSN nell'uso "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività (GU n. 153 del 03.07.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.

- **enfortumab vedotin** per l'indicazione rimborsata SSN: "come monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività condizionata (GU n. 161 del 12.07.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.

- **pembrolizumab** per le seguenti indicazioni rimborsate SSN:

- "in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 ".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività (GU n. 166 del 18.07.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.

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

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività condizionata (GU n. 166 del 18.07.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.

- "in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma in stadio IIB, IIC e che sono stati sottoposti a resezione completa".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività condizionata (GU n. 166 del 18.07.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.