

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 23028 del 22/11/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/23900 del 22/11/2022

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO SETTEMBRE 2022 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE.

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

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

Responsabile del procedimento: Elisa Sangiorgi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 15173 del 04/08/2022, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 19 maggio e 23 giugno 2022;
- il 16 settembre 2022 la CRF ha condiviso decisioni urgenti riguardanti l'aggiornamento del Documento di indirizzo regionale sul trattamento della COVID-19 lieve moderata e sulla profilassi della malattia, al fine di renderlo immediatamente disponibile alle Aziende sanitarie;
- il 22 settembre 2022 la CRF si è riunita nuovamente;

- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, integrata con le decisioni condivise in data 16 settembre 2022, 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 duecentocinquantuno documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamati:

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

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

- n. 325 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione

dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale" deliberare riorganizzazione;

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

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

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

Elisa Sangiorgi

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 22 SETTEMBRE 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR, INTEGRATE DA DECISIONI URGENTI CONDIVISE IN DATA 16 SETTEMBRE 2022**

A08AA12 SETMELANOTIDE – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri individuati dalle Regioni), REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a deficit di prooppiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di setmelanotide in PTR per l'indicazione autorizzata e rimborsata per il “trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a deficit di prooppiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni”. Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena, sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, molto bassa¹ (si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività di setmelanotide:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/16_IMCIVREE_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

Il farmaco è classificato in classe H RRL e la prescrizione da parte dei Centri ospedalieri individuati dalle regioni deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA (G.U. n. 200 del 27.08.2022).

Da un'analisi del Registro malattie rare regionale non risultano attualmente pazienti residenti/assistiti in Regione Emilia Romagna affetti deficit di POMC o LEPR. Ciò è coerente con il fatto che si tratta di un complesso di patologie ultrarare. La CRF ritiene, pertanto, che l'apertura del Registro web based ai Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up delle malattie endocrine rare dovrà avvenire nel momento in cui dovessero essere segnalati al Settore Assistenza ospedaliera pazienti di nuova diagnosi con i criteri di eleggibilità al trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome da deficit di POMC o LEPR è una famiglia di patologie ultrarare, con prevalenza non nota. Secondo quanto riportato nel dossier registrativo di setmelanotide, al momento attuale, sono descritti meno di 200 casi nel mondo.

Secondo un'altra stima, invece, basata sui dati di letteratura disponibili al 2020, si indica la possibilità che ne siano affetti circa 998 pazienti in EU.

L'insorgenza dei sintomi avviene in genere in età pediatrica; la malattia si manifesta tipicamente con iperfagia; il BMI raggiunge e supera i 40 kg/mq nell'adulto. Bambini tra 6 e 8 anni possono arrivare a pesare più di 100 kg.

Si riscontrano tipicamente livelli elevati di leptina ed iperinsulinismo, ritardo nella pubertà e deficit della risposta immunitaria, con conseguente aumento del rischio di infezioni, associate a deficit di LEPR e bassi livelli di ACTH, ipoglicemia, ipocortisolismo ed ipotiroidismo; sono inoltre caratteristici cute pallida e capelli rossi nei pazienti con deficit di POMC.

La diagnosi è genetica.

Entrambi i deficit compromettono la regolazione ipotalamica dell'assunzione di cibo: le melanocortine derivate dalla POMC inibiscono l'appetito attraverso l'attivazione del recettore MC4-R, al contrario il peptide AGRP (peptide correlato all'Agouti o AGRP) lega lo stesso recettore con funzione antagonista e inibisce il senso di fame. Non si tratta di un meccanismo on/off ma il sistema si mantiene in equilibrio sulla base dei quantitativi prodotti dei singoli mediatori.

¹ In base ai criteri definiti dalla CTS di AIFA è possibile il riconoscimento dell'innovatività piena ad un farmaco a fronte di una qualità delle prove bassa o molto bassa, in considerazione della estrema rarità della patologia da trattare (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>)

L'obesità da deficit di POMC è causata dalla perdita bi-allelica (omozigote o eterozigote composta) della funzione del gene POMC e/o dalla perdita bi-allelica della funzione del gene PCSK1 che compromette la scissione del peptide precursore della POMC. Il deficit completo di POMC (mutazioni bialleliche) determina la perdita dell'agonista endogeno dell'MC4R. Poiché l'antagonista endogeno AGRP non è interessato, ciò si traduce in un tono melanocortinico marcatamente ridotto, che si manifesta come iperfagia.

L'obesità da deficit di LEPR è causata dalla perdita bi-allelica (omozigote o eterozigote composta) della LEPR. Nel deficit di LEPR, i pazienti perdono la capacità di regolare sia i neuroni POMC che AGRP, con conseguenti bassi livelli basali del tono melanocortinico. Inoltre, LEPR è espresso su altre popolazioni neuronali (non melanocortiniche) sia all'interno dell'ipotalamo che in altre aree coinvolte nella ricompensa alimentare come lo striato e l'area tegmentale ventrale. Pertanto, l'iperfagia e l'obesità nei pazienti con deficit di LEPR sono generalmente più gravi di quanto si osserva nel deficit di POMC, essendo mediate sia dalla via della melanocortina (target di setmelanotide) che da vie indipendenti dalla melanocortina.

Entrambi i tipi di deficit si associano a diverse comorbidità gravi e potenzialmente pericolose per la vita a carico dell'apparato respiratorio, cardiovascolare, del fegato e dell'apparato muscolo-scheletrico. In particolare, sono frequenti patologie cardiovascolari, ipertensione, anomalie lipidiche e diabete mellito di tipo 2, apnea ostruttiva del sonno, fratture/malformazioni/artrite agli arti inferiori, ritardo nella crescita e nello sviluppo puberale ed insufficienza surrenalica.

Setmelanotide è un agonista selettivo del recettore MC4; secondo quanto riportato in RCP, il meccanismo d'azione si basa sulla capacità del farmaco di ristabilire l'attività del percorso del recettore MC4 per ridurre la fame e favorire il calo ponderale attraverso una diminuzione dell'apporto calorico ed un aumento del dispendio energetico.

È disponibile come soluzione in flaconcino multidose per uso s.c. contenente 10 mg di principio attivo in 1 ml. Deve essere somministrato nell'addome una volta al giorno, all'inizio della giornata (per massimizzare la riduzione della fame durante la giornata), indipendentemente dai pasti.

La posologia è adattata in base a: peso, risposta clinica e tollerabilità, secondo lo schema riportato in RCP; la posologia massima è di 2,5 mg/die nei pazienti tra 6 e 11 anni compiuti e di 3 mg/die a partire dai 12 anni di età. E' possibile la somministrazione a domicilio previa formazione del paziente/del caregiver.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 332 "DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE. ANTIVIRALI E ANTICORPI MONOCLONALI NELLA TERAPIA DEL COVID-19 DI GRADO LIEVE/MODERATO A RISCHIO DI PROGRESSIONE VERSO FORME GRAVI NELL'ADULTO. ANTICORPI MONOCLONALI NELLA PROFILASSI DEL COVID-19".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha condiviso via mail in data 16.09.2022 l'aggiornamento del "Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto. Anticorpi monoclonali nella profilassi del COVID-19" (Documento PTR n. 332*) elaborato dal Gruppo di lavoro regionale.

L'aggiornamento è stato pubblicato immediatamente sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, e diffuso alle Aziende Sanitarie, stante la fase attuale della pandemia da SARSCoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale rispetto al trattamento delle forme lievi/moderate a rischio di progressione e della profilassi della malattia da SARS-CoV2, anche alla luce delle opzioni terapeutiche disponibili, delle varianti virali circolanti e delle diversa efficacia neutralizzante dei farmaci disponibili nei loro confronti.

TERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

L01EB04 OSIMERTINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, pneumologo, internista), REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer - NSCLC) in stadio IB-IIIa il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (epidermal growth factor receptor - EGFR)”.

DECISIONE DELLA CRF

A seguito La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione di osimertinib in monoterapia per “per il trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IB, II-IIIa il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di osimertinib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO nei due setting individuati (stadio IB vs stadi II-IIIa) come di seguito riportato.

Trattamento: osimertinib, terapia adiuvante nei pazienti **EGFR+, stadio IB**

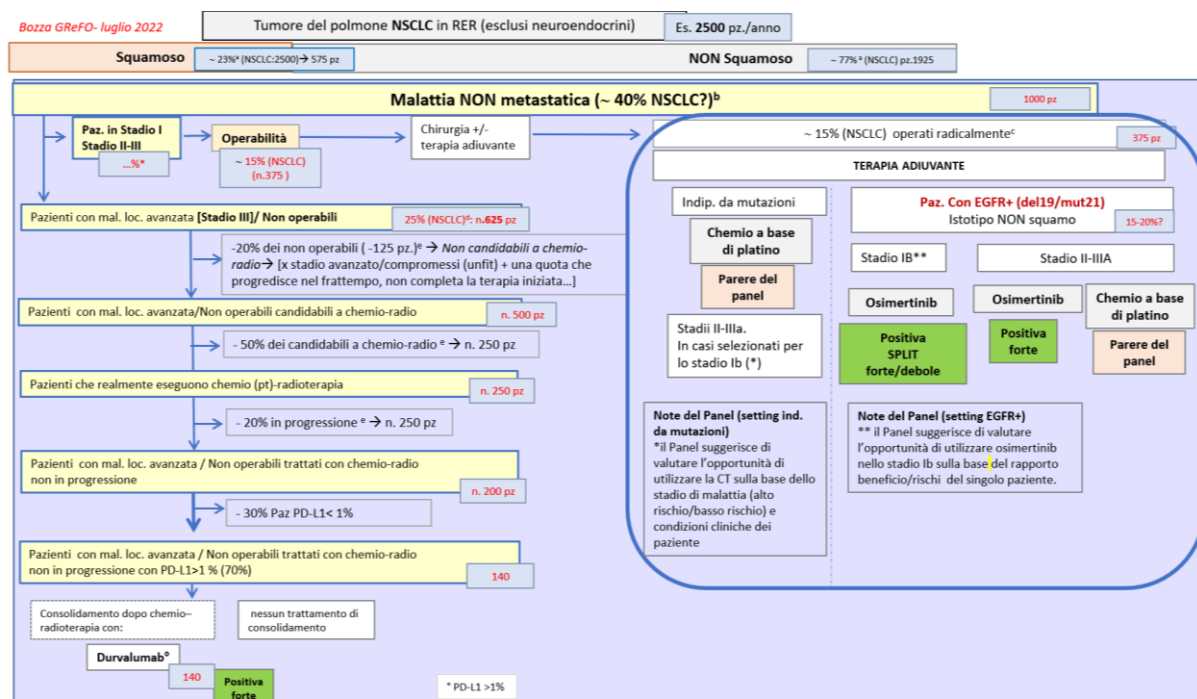
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), **in stadio IB** il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) **osimertinib** in monoterapia come trattamento adiuvante dopo resezione completa **deve/potrebbe essere utilizzato**”.

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

Trattamento: osimertinib, terapia adiuvante nei pazienti **EGFR+, stadi II-IIIa**

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), **negli stadi II-IIIa**, il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) **osimertinib** in monoterapia come trattamento **adiuvante**, dopo resezione completa, **deve essere utilizzato**”.

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento adiuvante del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in pazienti con mutazioni nel recettore per il fattore di crescita epidermico EGFR (cornice blu)


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

Note del Panel su terapia adiuvante - setting indipendentemente da mutazioni

*il Panel suggerisce di valutare l'opportunità di utilizzare la CT sulla base dello stadio di malattia (alto rischio/basso rischio) e condizioni cliniche del paziente.

Note del Panel su terapia adiuvante- setting EGFR+

** il Panel suggerisce di valutare l'opportunità di utilizzare osimertinib nello stadio IB sulla base del rapporto beneficio/rischio del singolo paziente.

COLANGIOCARCINOMA AVANZATO O METASTATICO DOPO UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA

L01EN02 PEMIGATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pemigatinib in monoterapia per “il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica”, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Trattamento: pemigatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), **pemigatinib** in monoterapia dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica potrebbe/deve essere utilizzato”.

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

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC), METASTATICO, 1° LINEA DI TERAPIA

L01FF06 CEMIPIMAB - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), con espressione di PD-L1 (in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali), senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano:

- NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure
- NSCLC metastatico”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di cemiplimab in monoterapia per “il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), con espressione di PD-L1 (in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali), senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano: NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure NSCLC metastatico”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di cemiplimab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia metastatica, come di seguito riportato.

Trattamento: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) **metastatico**, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, un anticorpo monoclonale (anti-PD1/anti-PD-L1) **pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab**, in prima linea di terapia, deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze, considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE** (per ognuno dei tre trattamenti)

Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

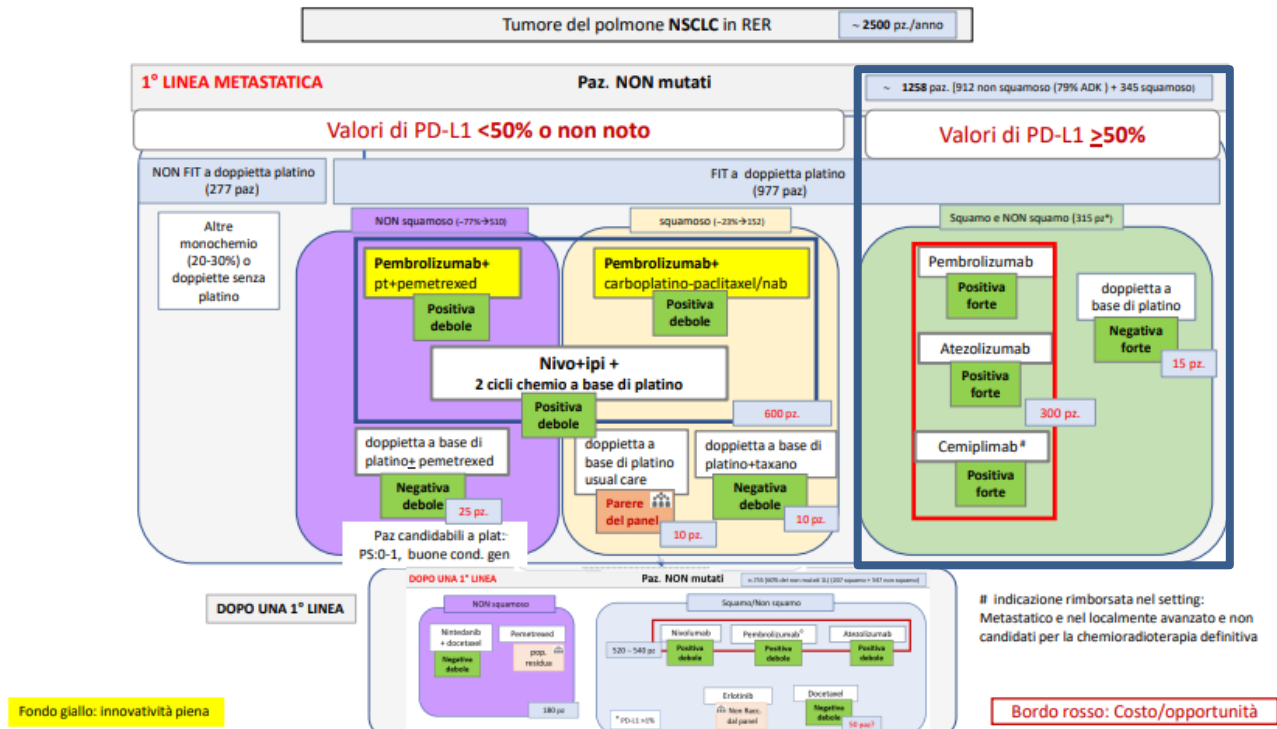
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, la doppietta chemioterapica a base di platino, in prima linea di terapia, non deve essere utilizzato.”

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché ai farmaci immunoterapici, anti-PD1/anti-PD-L1, pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab per il trattamento di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), **nel setting metastatico**, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento di 1°Linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, focus sul setting di pazienti con valori di PD-L1>50%, (cornice blu)



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

LINFOMA A CELLULE MANTELLARI RECIDIVANTE O REFRATTARIO

L01X BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (CELLULE CD3+ AUTOLOGHE TRASDOTTE ANTI-CD19) - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK)".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, inserisce in PTR nella apposita sezione per terapie geniche/cellulari il prodotto per terapia genica CAR-T: *brexucabtagene autoleucl* (Cellule CD3+ autologhe trasdotte anti CD-19) per il "trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (*mantle cell lymphoma*, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK)" secondo i criteri di eleggibilità definiti dal Registro web based AIFA. E' classificato in classe H OSP ed AIFA gli ha riconosciuto l'innovatività.

Il farmaco sarà somministrato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Unità Operativa Complessa di Ematologia - Centro Hub designato per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T; le proposte di trattamento dovranno essere gestite nell'ambito della Commissione regionale di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il prodotto *brexucabtagene autoleucl*, non è un farmaco tradizionale, ma una terapia genica/cellulare parte di un processo produttivo individuale caratterizzato da varie fasi (inizia con la leucoferesi, continua con la processazione e si conclude con la somministrazione al paziente). Il processo autorizzativo, comunque, è sovrapponibile a quello di un farmaco tradizionale e ha previsto un'autorizzazione EMA e un'AIC. Nella G.U. n. 59 del 11.03.2022 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di Brexucabtagene autoleucl, terza terapia genica/cellulare CAR-T, l'autorizzazione EMA è avvenuta nel settembre 2021 e la designazione come

farmaco orfano a partire da novembre 2019; tale terapia è stata classificata come H OSP ed è stato riconosciuto il requisito di innovatività piena. Con delibera regionale n. 1134 del 08/07/2019 è stata individuata l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Unità Operativa Complessa di Ematologia - quale Centro Hub per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T per i pazienti dell'Emilia-Romagna. Successivamente con determina n. 14293 del 01/08/2019 è stata costituita una "Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T nella regione Emilia-Romagna (Commissione CAR-T) col compito di supportare l'Amministrazione regionale nel perseguimento dei seguenti obiettivi:

- individuare i criteri di selezione per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento CAR T (pazienti candidabili)
- condividere le modalità di invio dei pazienti candidabili al centro abilitato al trattamento
- definire i criteri per individuare le modalità di accesso ai servizi nelle diverse fasi del trattamento dei pazienti candidati al trattamento pagina 8 di 17 Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare
- definire il piano attuativo di gestione dei tempi d'attesa per garantire in modo equo l'erogazione dei trattamenti nei tempi utili al raggiungimento dei migliori risultati clinici e in armonia con eventuali indicazioni nazionali
- definire il fabbisogno regionale sulla base dei dati epidemiologici e individuare le eventuali criticità nell'offerta terapeutica
- promuovere in maniera condivisa la collaborazione dei servizi e dei professionisti coinvolti nelle varie fasi del trattamento
- definire i criteri di follow-up clinico e di monitoraggio delle attività del centro abilitato al trattamento."

La commissione ha iniziato i suoi lavori il 5 settembre u.s. e sta procedendo alla realizzazione degli obiettivi assegnati.

AIFA ha riconosciuto il requisito di innovatività piena sulla base di:

- **un bisogno terapeutico importante:** nessun farmaco ha attualmente indicazione specifica nei pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario in terza linea di terapia dopo fallimento di un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton. I dati disponibili in questo setting di terapia mostrano che i risultati ottenibili con le attuali terapie di salvataggio si aggirano intorno al 25-42% del tasso di ORR e che la mediana di sopravvivenza globale raramente supera i 10 mesi.
- **un valore terapeutico importante:** Il trattamento con *brexucabtagene autoleucel* ha permesso di ottenere un ORR di 84% con una risposta completa di 59%, una durata della risposta stimata a 24 mesi del 56.4% e una PFS mediana pari a 16.2 mesi; i risultati sulla sopravvivenza globale sono ancora immaturi (ad un follow up mediano di 16,8 mesi). Alcuni dati di confronto indiretto verso le attuali terapie di salvataggio suggeriscono un possibile importante beneficio a favore della terapia CART con un HR per la sopravvivenza globale pari a 0,26 e per la sopravvivenza libera da progressione di 0,56.
- **qualità delle prove: molto bassa**, la valutazione deriva dall'analisi del principale studio registrativo (di fase II), non controllato in aperto, che, come tale, è assimilabile ad uno studio osservazionale. Il metodo GRADE suggerisce in tali casi di partire da una valutazione della qualità delle prove bassa; in questo caso, inoltre, la qualità è stata ridotta di un ulteriore punto a seguito di limiti riscontrati nella trasferibilità dello studio alla popolazione della pratica clinica. La popolazione studiata è, infatti, caratterizzata da soggetti con buon PS, senza rilevanti comorbidità né significative tossicità secondarie ai trattamenti precedenti. Inoltre, anche i pazienti già sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche (HSCT), o con coinvolgimento del SNC, o con infezioni virali croniche (p.e. HIV, HBV) sono stati esclusi dallo studio. La necessità di restringere la partecipazione a pazienti in buone condizioni generali e a basso rischio di complicanze, pur giustificabile in considerazione della non trascurabile tossicità dei trattamenti con CARTs, limita la generalizzabilità dei risultati alla popolazione target, che per le caratteristiche epidemiologiche del MCL è spesso caratterizzata da età avanzata e comorbidità. Inoltre, lo studio ha incluso solo 68 pazienti e se si considera la significativa eterogeneità del MCL, il numero limitato di pazienti trattati è un ulteriore elemento di incertezza in quanto limita la possibilità di valutazioni attendibili in specifici sottogruppi. Questo aspetto è stato anche rilevato da EMA, che ha considerato i dati disponibili nel dossier non esaustivi (soprattutto per quanto riguarda i pazienti di sesso femminile, i soggetti anziani, con comorbidità o con malattia ad alto rischio) e ha raccomandato una autorizzazione all'immissione in commercio di tipo condizionato.

(vedi scheda di innovatività disponibile on-line: [43 Tecartus KTE-X19 MCL scheda innovatività GRADE.pdf\(aifa.gov.it\)](#))

L04AA25 ECULIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento di adulti affetti da:

- **Miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg) in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell’acetilcolina (AChR);**
- **Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia”.**

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN:

MIASTENIA GRAVIS:

“trattamento di adulti affetti da:

Miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell’acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche:

- **Severità di malattia almeno di grado III alla MGFA;**
 - **Punteggio MG-ADL ≥ 6**
 - **Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno altri due agenti immunosoppressori, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata):**
 - **Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, tali da richiedere ospedalizzazione; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline;**
- oppure**
- **Necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari oppure**
 - **Effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l’uso di immunosoppressori”**
- Per tale indicazione è riconosciuta l’INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA.**

DISTURBO DELLO SPETTRO DELLA NEUROMIELITE OTTICA:

“Trattamento di seconda linea, dopo rituximab, del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 7 ”.

Per tale indicazione è riconosciuta l’INNOVATIVITA’.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento di eculizumab in PTR per le nuove indicazioni autorizzate di seguito riportate.

- **“Trattamento di pazienti adulti affetti da miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg) in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell’acetilcolina (AChR).” Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l’innovatività condizionata, sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa (si veda la Scheda di valutazione della innovatività di eculizumab, [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/57 SOLIRIS +scheda innovativita GRADE 15923 MGg.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/57_SOLIRIS_+scheda_innovativita_GRADE_15923_MGg.pdf))**
- **“Trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia.” Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l’innovatività piena, sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, moderata (si veda la Scheda di valutazione della innovatività di eculizumab, [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/56 SOLIRIS scheda innovativita GRADE 15906 NMOSD.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/56_SOLIRIS_scheda_innovativita_GRADE_15906_NMOSD.pdf))**

Per entrambe le indicazioni il farmaco è rimborsato in classe H OSP e la prescrizione da parte di un Centro ospedaliero o ad esso assimilabile deve avvenire attraverso i relativi Registri web-Based AIFA (GU n. 210 del 08.09.2022).

Per quanto riguarda la miastenia gravis l'analisi del Registro malattie rare regionale non ha permesso di risalire al numero di pazienti residenti/assistiti in Regione Emilia Romagna affetti da una forma refrattaria. La CRF ritiene pertanto che l'apertura del Registro web based ai Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up della MGg avverrà nel momento in cui dovessero essere segnalati al Settore Assistenza ospedaliera pazienti con i criteri di eleggibilità al trattamento.

Rispetto all'estensione di eculizumab nel trattamento della NMOSD nei pazienti con decorso recidivante della malattia, in considerazione del fatto che è una malattia autoimmune grave di ambito neurologico, la CRF ritiene che l'apertura del registro AIFA web-based possa essere concessa ad una neurologia per provincia su richiesta della Direzione Sanitaria di competenza. Rispetto a tale indicazione del farmaco la CRF ritiene opportuno un approfondimento del suo posto in terapia rispetto agli altri farmaci con la stessa indicazione negoziati da AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Miastenia Gravis (MG) è una malattia rara autoimmune della giunzione neuromuscolare che si manifesta con faticabilità fluttuante della muscolatura oculare, bulbare e degli arti. Nella maggior parte dei pazienti con MG la malattia può essere gestita con inibitori dell'acetilcolinesterasi, glucocorticoidi e/o immunosoppressori tradizionali e in alcuni casi con la timentomia. Tuttavia, un sottogruppo di pazienti presenta una forma di malattia estremamente difficile da controllare, denominata MG generalizzata refrattaria (MGg). In letteratura non c'è accordo sulla definizione di refrattarietà e in generale i criteri adottati sono gravità di malattia, inefficacia dei precedenti trattamenti, precedenti trattamenti sospesi per motivi di sicurezza, deterioramento clinico del paziente che richiede terapie per le esacerbazioni quali: plasmaferesi, immunoglobuline IV, accesso in terapia intensiva. I trattamenti maggiormente utilizzati nella pratica clinica in queste forme sono rappresentati da: rituximab (utilizzato off label) e l'uso periodico di immunoglobuline per via ev (inserite nella lista dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche) o plasmaferesi. La ciclofosfamide per via orale (inserita nella lista dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche autoimmuni) è raccomandata in queste situazioni cliniche anche se le raccomandazioni della Consensus italiana (Evoli et al. 2019) ne limitano l'uso ai pazienti che hanno fallito con agenti meno tossici, compreso rituximab, in considerazione degli eventi avversi gravi come alopecia, leucopenia, nausea, vomito, cistite emorragica, sterilità, aumento del rischio di infezione e neoplasie maligne che ne caratterizzano il profilo di sicurezza.

La prevalenza della MG descritta da 24 studi pubblicati (Deenen JCW et al, 2015) riporta come limite superiore 35/100.000 soggetti.

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una malattia rara autoimmune, infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale; è fortemente invalidante e con una ridotta prospettiva di vita. La NMOSD è provocata dall'attivazione incontrollata del complemento mediata da autoanticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4), proteina presente sulla superficie di astrociti del cervello, midollo spinale e nervo ottico.

Il deficit delle funzioni neurologiche che ne consegue dipende dall'area colpita. Spesso l'attacco acuto porta, in pochi giorni, a sviluppare disturbi della vista e disabilità motorie (cecità, grave debolezza, mobilità compromessa, disabilità sensoriale e motoria, perdita della funzionalità intestinale-vescicale e insufficienza respiratoria. L'insufficienza respiratoria, l'insufficienza multiorgano o la quadriplegia a lungo termine sono le principali cause di morte

È caratterizzata da recidive frequenti e imprevedibili per durata e gravità che incidono sul grado di disabilità che peggiora dopo ciascuna recidiva.

Le donne hanno una probabilità nove volte superiore di essere colpite rispetto agli uomini e può essere più frequente negli individui di origine africana e asiatica.

In Europa, si stima una prevalenza di circa 0,5-4 persone ogni 100.000 e di circa 370 nuove diagnosi all'anno. Le terapie fino ad oggi utilizzate per la prevenzione delle recidive sono rappresentate da immunosoppressori come rituximab e azatioprina associata prednisolone, raccomandati come farmaci di prima linea dalle linee guida europee dell'EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Sellner 2010) e dal NEMOS (Neuromyelitis optica Studiengruppe) (Trebst 2014). Entrambi sono rimborsabili attraverso la Legge 648/96.

Alternative terapeutiche raccomandate dalle linee guida europee e dal NEMOS come seconda linea di terapia, in caso di inefficacia dei farmaci indicati come prima linea, sono il micofenolato di mofetile, il mitoxantrone, metotrexato, la ciclofosfamida o trattamenti con IgG IV e plasmateresi.

Per entrambe le indicazioni eculizumab viene somministrato alla dose di 900 mg per via endovenosa ogni settimana per le prime 4 settimane; come mantenimento alla dose di 1200 mg nella quinta settimana e ogni successivamente ogni 14 giorni \pm 2 giorni.

L04AA26 BELIMUMAB – ev H OSP, sc H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: reumatologo, immunologo, internista, nefrologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con terapie immunosoppressive di fondo per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica attiva”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazione terapeutica di belimumab “in combinazione con terapie immunosoppressive di fondo per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica attiva” (GU 150 del 29 giugno 2022).

Per questa indicazione belimumab 200 mg (200 mg/ml) in formulazione da 4 penne pre-riempite da somministrare per via sottocutanea è rimborsato in classe H RRL su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, immunologo, internista, nefrologo; belimumab 400 mg polvere e solvente (80mg/ml) in formulazione iniettabile per via endovenosa ha un regime di fornitura esclusivamente ospedaliero (H OSP). La prescrizione deve avvenire mediante la scheda di registro *web-based* AIFA, che definisce sia i criteri di rimborsabilità sia i criteri per la prosecuzione del trattamento in regime SSN. La CRF ribadisce che il farmaco deve essere somministrato in associazione ad una terapia immunosoppressiva di fondo, non in alternativa ad essa.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune sistemica ad eziologia poco conosciuta e multifattoriale. È caratterizzata dalla produzione di un’ampia varietà di autoanticorpi (organo e non organo specifici) e di immunocomplessi responsabili del danno ad una molteplicità di organi e tessuti, inclusi i reni. Il coinvolgimento renale è presente in media nel 38% dei pazienti al momento della diagnosi e si verifica nel 40-70% dei pazienti durante il decorso della malattia. I pazienti con LES che hanno maggiori probabilità di sviluppare un interessamento renale sono di giovane età, maschi e africani, asiatici o ispanici. In circa il 10-20% dei pazienti la malattia renale progredisce fino allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*) entro 10-15 anni dalla diagnosi. La glomerulonefrite rappresenta la manifestazione sistemica più comune e grave e la causa più importante di morbilità e mortalità nel LES. [Hanly, 2016; Menez, 2018; Anders, 2020]

Le 6 diverse classi istopatologiche di LN definite dal *Renal Pathology Society Working Group e dell’International Society of Nephrology Working Group (ISN/RPS Criteria)* dal 2003 forniscono indicazioni prognostiche e guidano la scelta della terapia.

La mortalità è più alta tra i pazienti con LES con coinvolgimento renale proliferativo (Classi III e IV) e la progressione verso l’insufficienza renale è fortemente predittiva di mortalità.

Fino ad oggi la terapia di riferimento della LN si avvaleva di due schemi terapeutici di induzione: steroide ad alte dosi associato a ciclofosfamida (*off label*) o steroide ad alte dosi associato a micofenolato mofetil (Legge 648/96), seguiti rispettivamente da una terapia di mantenimento con azatioprina e steroide a bassa dose o micofenolato mofetil a dose più bassa (Legge 648/96) associato a steroide. In alternativa nella fase di induzione allo steroide ad alte dosi si può associare rituximab (*off label*). Nonostante la natura aggressiva di questi trattamenti, la gestione della LN rimane insoddisfacente poiché più del 60% dei pazienti non riesce a ottenere la remissione e fino al 25% dei pazienti in remissione sperimenta una ricaduta.

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ completamente umano prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante, specifico per la proteina solubile umana (BLYS) che riveste un ruolo importante nella selezione e sopravvivenza dei linfociti B nella produzione di citochine pro-infiammatorie. Belimumab blocca il legame del BLYS solubile con i suoi recettori sulle cellule B inducendone l’apoptosi.

L04AA52 OFATUMUMAB – sc, H RRL (prescrizione di Centri Sclerosi Multipla), SCHEDE CARTACEE AIFA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI DISEASE MODIFYING PER LA SCLEROSI MULTIPLA PER LINEE DI TRATTAMENTO SUCCESSIVE ALLA PRIMA O PER FORME GRAVI AD EVOLUZIONE RAPIDA.

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

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento di ofatumumab per somministrazione sottocutanea in PTR per il trattamento della sclerosi multipla relapsing remitting. Il farmaco è classificato in classe H, con prescrizione limitativa da parte dei Centri sclerosi multipla ed è collocato nel PHT. La prescrizione da parte dei Centri deve avvenire attraverso la Scheda cartacea elaborata da AIFA “per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida”. Tale scheda definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

La CRF ritiene che la distribuzione del farmaco debba avvenire, in analogia con gli altri farmaci per il trattamento di questa patologia, attraverso l’erogazione diretta da parte delle Aziende sanitarie.

La CRF, in considerazione del numero elevato di farmaci disponibili, considera necessario riunire quanto prima il Gruppo di lavoro farmaci neurologici - Farmaci per il trattamento della sclerosi multipla - al fine di definirne il posto in terapia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale rappresentato da una immunoglobulina G1 (IgG1) totalmente umana anti-CD20.

Il CD20 è una fosfoproteina transmembrana espressa sui linfociti B dallo stadio linfocita pre-B a quello di linfocita B maturo; CD20 è, inoltre, espressa su una piccola frazione di cellule T attivate.

Il legame di ofatumumab a CD20 induce la lisi delle cellule B CD20+ principalmente attraverso la citotossicità complemento-dipendente (CDC) e, in misura minore, attraverso la citotossicità cellula mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Anche le cellule T che esprimono CD20 sono deplete da ofatumumab.

Inizialmente è stato autorizzato per uso oncoematologico con somministrazione per via endovenosa; nel 2019, la formulazione per uso ev è stato oggetto di revoca dell’AIC per rinuncia alla commercializzazione.

Da aprile 2022 la formulazione per somministrazione sottocutanea è disponibile per il trattamento della sclerosi multipla in pazienti adulti secondo le condizioni negoziate da AIFA (GU n. 79 del 04.04.2022).

AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità per il trattamento di pazienti con SM relapsing remitting (SMRR) che presentano elevata attività di malattia, secondo criteri di eleggibilità al trattamento sovrapponibili a quelli degli altri farmaci rimborsati per l’uso in tale setting (fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, cladribina e ozanimod). Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea “per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida”, a cui il farmaco è stato aggiunto.

L04AA54 PEGCETACOPLAN – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l’INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento di pegcetacoplan in PTR per l’indicazione autorizzata e rimborsata per il “Trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.” Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l’innovatività condizionata, sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove

(valutata mediante il metodo GRADE) alta (si veda la Scheda di valutazione della innovatività di pegcetacoplan:

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/4 ASPAVELI scheda innovativita GRADE.pdf>

Il farmaco è classificato in classe H RRL e la prescrizione da parte di Centri ospedalieri o specialista ematologo deve avvenire attraverso il relativo Registro web-Based AIFA (GU 183 del 13.08.2022).

Considerato che il farmaco è indicato come seconda linea di terapia dell'EPN, la CRF ritiene che l'apertura del Registro web based possa essere estesa ai Centri (UU.OO. ematologia) attualmente già individuati per la diagnosi, trattamento e follow up di questa malattia rara.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una malattia molto rara in cui l'attivazione non controllata del sistema del complemento determina manifestazioni correlate a emolisi cronica, ridotta funzionalità del midollo osseo (anemia cronica anche grave, granulocitopenia e trombocitopenia) ed eventi tromboembolici che rappresentano la principale causa di morte in questi pazienti. Può presentarsi a qualsiasi età, ma la diagnosi è più frequente in età adolescenziale o nella terza/quarta decade della vita. Ha una prevalenza in Europa di 15,9 per milione di abitanti e una incidenza di 1-1,5 per milione di nuovi nati.

I farmaci finora approvati e rimborsati dal SSN per il trattamento della EPN sono eculizumab e ravulizumab. Eculizumab e ravulizumab condividono lo stesso meccanismo d'azione e la Ditta che li commercializza. Sono mAb IgG2/4k selettivi e umanizzati che legano specificamente la proteina C5 della cascata del complemento terminale, inibendone la scissione durante l'attivazione del complemento.

Eculizumab viene somministrato per via endovenosa secondo uno schema che dopo una fase di induzione di 4 settimane prevede una somministrazione ev ogni 14 giorni. Il brevetto di eculizumab risulta scaduto nel 2020 ed EMA a marzo 2022 ha aperto la procedura per la valutazione del suo primo biosimilare.

Ravulizumab viene somministrato per via endovenosa secondo uno schema che, dopo una dose di carico, prevede una somministrazione ev ogni 8 settimane (a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico). La dose da somministrare si basa sul peso corporeo del paziente (vedi Tabella 1. RCP).

Le attuali linee guida (Brodsky RA et al, Blood 2014 e Sahin F et al, Am J Blood Res. 2016) raccomandano di iniziare il trattamento con farmaci anti-complemento in tutti i pazienti con diagnosi di EPN, emolisi attiva e malattia sintomatica e di proseguirlo per tutta la vita.

Pegcetacomplan (PEGC) è una molecola simmetrica formata da due pentadecapeptidi identici legati alle estremità di una molecola lineare di PEG da 40 kDa; le frazioni peptidiche si legano al complemento C3 ed esercitano un'ampia inibizione della cascata del complemento (formazione di C3b e MAC) e in tal modo controllano i meccanismi che causano sia l'emolisi intravascolare che extravascolare.

La frazione di PEG da 40 kDa conferisce una migliore solubilità e un tempo di permanenza più lungo nell'organismo dopo la somministrazione del medicinale.

Pegcetacomplan è disponibile in formulazione iniettabile per via sottocutanea alla dose di 1.080 mg due volte/settimana (giorni 1 e 4) attraverso una pompa per infusione a siringa in grado di dispensare dosi fino a 20 mL. La durata dell'infusione è di circa 30 minuti (se si utilizzano due sedi) o di circa 60 minuti (se si utilizza una sola sede). Per i pazienti che passano da un inibitore di C5 a PEGC:

le prime 4 settimane, viene somministrato 1.080 mg x 2 volte/settimana SC in aggiunta alla dose abituale di inibitore di C5 in modo da ridurre al minimo il rischio di emolisi associato alla brusca interruzione del trattamento. Dopo 4 sett. si deve interrompere il trattamento con l'inibitore di C5 prima di continuare in monoterapia con PEGC.

La somministrazione a domicilio è possibile solo previa formazione del paziente/caregiver all'uso della pompa a siringa.

M05BX07 VOSORITIDE – sc, H RRL (prescrizione di Centri per la diagnosi ed il trattamento dell'acondroplasia individuati dalle Regioni), REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età pari e superiore ai 2 anni, le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di vosoritide in PTR per l'indicazione rimborsata SSN nel “trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica”. Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena; non sono al momento disponibili le motivazioni a supporto di tale decisione, non essendo pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività sul sito di AIFA.

Vosoritide è classificato in classe H RRL (G.U. n. 213 del 12.09.2022). La sua prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up dell'acondroplasia deve avvenire mediante il Registro web based AIFA dedicato.

In considerazione della estrema rarità della malattia, d'accordo con l'Area qualità delle cure, reti e percorsi del Settore Assistenza Ospedaliera si ritiene di autorizzare la prescrizione sul registro alla U.O. Pediatria della AOU di Bologna, che ha attualmente in carico pazienti che presentano i criteri di eleggibilità al trattamento.

L'attivazione eventuale di altri Centri per l'acondroplasia avverrà in funzione della necessità di presa in carico di eventuali pazienti attualmente non noti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'acondroplasia è una malattia rara, autosomica dominante, causata da una mutazione nel gene del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (FGFR3), un recettore transmembrana, importante per la regolazione della crescita lineare delle ossa.

L'incidenza stimata è pari a circa 1/25.000 nati vivi.

Segni clinici caratteristici sono rappresentati dalla presenza di arti corti con rizomelia, un tronco lungo e stretto, macrocefalia con fronte bombata e ipoplasia medio-facciale con sella nasale infossata. L'ipotonia è comune, ed esita nell'ipermobilità articolare, soprattutto a livello degli arti inferiori.

Nella prima infanzia, le dimensioni ridotte o le anomalie della forma del forame magno possono causare gravi sequele, come la compressione del midollo spinale o dell'arteria vertebrale (che rendono necessaria la chirurgia decompressiva).

La cifosi toraco-lombare è molto comune nella prima infanzia, ma nel 90% dei pazienti si risolve nel tempo.

I pazienti sviluppano più lentamente la motricità “grossolana” a causa dell'accorciamento degli arti e del collo, della macrocefalia e dell'ipotonia.

Gli adulti raggiungono un'altezza ridotta.

L'aspettativa di vita è analoga a quella della popolazione generale.

Vosoritide è un peptide natriuretico di tipo C (CNP) modificato. Analogamente al CNP endogeno si lega al recettore del peptide natriuretico B (NPR-B), inibendo la cascata di chinasi che regola negativamente la crescita dell'osso endocondrale, favorendo la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

È disponibile come polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso s.c.

La dose abituale è di 15 µg/kg/die; il trattamento deve essere interrotto dopo la conferma dell'assenza di ulteriore potenziale di crescita, indicata da una velocità di crescita < 1,5cm/anno e dalla chiusura delle epifisi.

N03AX26 FENFLURAMINA – os, A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti: neurologo, neuropsichiatra infantile), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA, PHT. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due farmaci antiepilettici”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di fenfluramina in PTR come ulteriore opzione per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet (DS) come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno 2 farmaci antiepilettici. Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata, sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato, una qualità delle prove (valutata mediante il metodo GRADE) bassa (si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/11_FINTEPLA_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

Fenfluramina è classificata in classe A con regime di fornitura RNRL ed è soggetta a PHT (G.U. n. 136 del 13.06.2022). La prescrizione, da parte dei Centri per la diagnosi trattamento e follow up della DS individuati dalla Regione Emilia-Romagna, deve avvenire attraverso il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione di fenfluramina in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento riportati.

In considerazione dei rischi associati all'uso del farmaco, oggetto di uno specifico programma di accesso controllato (CAP) concordato con le Autorità regolatorie, la CRF ritiene che l'erogazione debba essere limitato alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome di Dravet (DS) è una forma di epilessia encefalopatica ad insorgenza precoce durante l'infanzia. Presenta una prognosi infausta e si associa a comorbilità spesso gravi, in particolare a ritardo nello sviluppo e compromissione cognitiva, e ad una ridotta aspettativa di vita.

Ha un'incidenza di circa 1/20.000 nati ed una prevalenza stimata di circa 3/100.000. Si ritiene che la DS rappresenti circa il 7% di tutte le forme gravi di epilessia ad insorgenza prima dei 3 anni di età. Tra il 70 e l'80% dei pazienti presenta un'alterazione della funzione del trasportatore di membrana del sodio.

La DS è caratterizzata da crisi epilettiche di diverso tipo (febbrili ed afebbrili, generalizzate ed unilaterali, cloniche o tonico-cloniche) che compaiono nel 1° anno di vita (in genere tra 4 ed 8 mesi, spesso in concomitanza con un episodio febbrile).

Nei bambini tra 1 e 4 anni si possono presentare altri tipi di crisi, tra cui le crisi focali, miocloniche e le assenze atipiche. In genere la malattia evolve versus uno status epilepticus (SE).

La malattia si associa a morte improvvisa ed inattesa in corso di epilessia (SUDEP).

L'approccio terapeutico, finalizzato ad ottenere un adeguato controllo delle crisi, risulta molto eterogeneo e varia in funzione del tipo di crisi “preponderante” e del profilo di tollerabilità osservato nel singolo paziente. Solo lo stiripentolo (in add on a valproato e clobazam) è approvato specificamente per il trattamento della DS, tuttavia, nella pratica clinica, vengono comunemente utilizzate associazioni comprendenti valproato di sodio, clobazam, topiramato e levetiracetam, mentre gli antiepilettici modulatori dei canali del sodio (es. CBZ, OXCZ, LTG, fenitoina o vigabatrin) vengono evitati per il rischio di aggravamento delle crisi.

L'utilizzo del clobazam compresse nel trattamento della DS avviene attualmente in base all'inserimento del farmaco nell'allegato P8 (farmaci ad uso pediatrico, ATC M-N) della legge 648/96.

La politerapia raramente riesce a ottenere la completa libertà dalle crisi. Più del 90% dei bambini, infatti, presenta farmacoresistenza e un controllo inadeguato delle crisi stesse a causa dell'eterogeneità di risposta ai farmaci disponibili e della natura altamente refrattaria delle crisi.

Il principio attivo di Fintepla® è la fenfluramina, un'amfetamina. Stimola diversi sottotipi di recettori 5-HT attraverso il rilascio di serotonina ed a tale effetto è attribuito l'effetto antiepilettico anche se l'esatta modalità d'azione di fenfluramina nella sindrome di Dravet non è nota.

Il farmaco è disponibile come soluzione orale alla concentrazione di 2,2 mg/ml, in flaconi da 60 ml, 120 ml o 360 ml.

Secondo quanto riportato in RCP, la terapia deve essere iniziata e controllata da un medico esperto nel trattamento dell'epilessia.

E' previsto che fenfluramina sia prescritta e distribuita secondo il relativo programma di accesso controllato (CAP) concordato con le Autorità regolatorie al fine di minimizzare il rischio di un uso off label del farmaco come anoressizzante e formare i medici prescrittori, in particolare rispetto alla necessità di assicurare il monitoraggio periodico della funzionalità cardiaca dei pazienti, per il rischio potenziale di valvulopatia.

Tale rischio evidenziatosi con l'uso di fenfluramina come anoressizzante è oggetto di particolare attenzione da parte delle Autorità regolatorie, che hanno chiesto l'istituzione di un Registro osservazionale con lo scopo di ottenere informazioni sulla sicurezza a lungo termine del trattamento con Fintepla® ed il cui report finale è atteso per ottobre 2031.

Il documento PTR n. 332 è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

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, viene reso disponibile, nelle more della valutazione da parte del Panel GREFO per la elaborazione di raccomandazioni d'uso regionali:

- **blinatumumab** per l'indicazione "in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, come parte della terapia di consolidamento".
È riconosciuta l'innovatività (GU n.221 del 21.09.2022). Classificazione SSN: H OSP.
Prescrizione mediante Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall'Agenzia.
- **nivolumab + ipilimumab** per l'indicazione nel "trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile".
È riconosciuta l'innovatività (GU n.235 del 07.10.2022). Classificazione SSN: H OSP.
Prescrizione mediante Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall'Agenzia.