

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 3146 del 15/02/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/3414 del 15/02/2023

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO DICEMBRE 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. 1440 del 26/01/2023, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 17 novembre 2022;
- il 15 dicembre 2022 la CRF si è riunita nuovamente;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamati:

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

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

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

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
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 15 DICEMBRE 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

A05AX05 ODEVIXIBAT – os, H RRL (prescrizione di Centri individuati dalle Regioni), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi".

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 odevixibat per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi. Il farmaco è classificato in classe H/RRL e la prescrizione deve avvenire da parte di Centri ospedalieri o di Specialisti individuati dalle Regioni, attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. La CRF ritiene che nella nostra Regione dovranno essere autorizzati alla prescrizione esclusivamente i Centri di malattie rare che gestiscono pazienti con tale patologia. Per questa indicazione terapeutica è stata riconosciuta l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata (GU n. 200 del 27.08.2022 in commercio dal 29.11.2022). Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/8_BYLVAY_scheda_innovativita_GRADE.pdf

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le colestasi intraepatiche familiari progressive (PFIC) sono un gruppo eterogeneo di malattie del fegato autosomiche recessive rare dell'infanzia. Sono caratterizzate da mutazioni dei geni che codificano le proteine coinvolte nel sistema di trasporto entero-epatico degli acidi biliari; le mutazioni determinano un accumulo di bile e acidi biliari nel fegato che vengono così escreti nel sistema circolatorio determinando ittero e prurito grave; nel tempo tale condizione conduce a ipertensione portale, insufficienza epatica, cirrosi ed epatocarcinoma (HCC).

Sono riconosciuti tre sottotipi principali: PFIC1 (M. di Byler) e PFIC2, responsabili di circa 2/3 dei casi e PFIC3 [Davit-Spraul 2009]. La diagnosi si avvale di indagine genetica convenzionale (sequenziamento diretto per geni selezionati in base al fenotipo del paziente), esami di laboratorio, ecografia addominale e di fondamentale importanza l'esame istologico da eseguirsi, per una corretta lettura dello stesso, in Centri specializzati in Epatologia Pediatrica.

La prevalenza esatta della malattia è sconosciuta, ma l'incidenza stimata varia tra 1/50.000 e 1/100.000 nascite [Davit-Spraul 2009]. Le PFIC sono ricomprese nel registro della Regione Emilia-Romagna fra le malattie rare dell'apparato digerente con codice specifico di esenzione attribuito RIG010.

Finora i trattamenti raccomandati nella PFIC1 e nella PFIC2 si limitavano al controllo dei sintomi e dei segni clinici della malattia (supporto nutrizionale, prevenzione delle carenze vitaminiche e trattamento sintomatico delle manifestazioni extraepatiche, compreso il prurito). Le uniche opzioni terapeutiche utilizzate *off-label* erano rappresentate da acido ursodesossicolico (approvato in Francia per la sola forma PF1C3), rifampicina, idroxizina, antistaminici e naltrexone ma la loro efficacia, parziale e transitoria, è stata confermata solo in una minoranza di pazienti. Le opzioni chirurgiche disponibili sono la diversione biliare (esterna parziale [PEBD] o ileostomia) eseguita nell'89% dei pazienti con PFIC2 e prurito resistente e il trapianto di fegato indicato negli stadi terminali di insufficienza epatica, in presenza di HCC o fallimento delle terapie sopra riportate. La maggior parte dei pazienti con PFIC1 ha necessità di un trapianto di fegato prima di raggiungere l'età adulta (Pawlikowska et al. 2010).

Odevixibat è il primo farmaco approvato nel trattamento delle PFIC, è un inibitore reversibile, selettivo del trasportatore degli acidi biliari ileali (*ileal bile acid transporter*, IBAT); agisce nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone lo smaltimento attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero. Il meccanismo d'azione di questo farmaco richiede che la circolazione enteroepatica degli acidi biliari e il trasporto dei sali biliari nei canalicoli biliari siano almeno parzialmente conservati. Per questo motivo, ad esempio per i pazienti affetti da PFIC2 che manifestano la

completa assenza o mancanza di funzionalità della proteina della pompa di efflusso dei sali biliari (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) odevixibat non ha alcuna possibilità di funzionare.

Il farmaco è disponibile come formulazione orale in compresse da 200 mg, 400 mg e 1.200 mg ed è raccomandato alla dose giornaliera di 40 µg/kg al mattino.

ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR N. 255 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INSULINA DEGLUDEC”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco considerata la determina AIFA pubblicata sulla G.U. n. 235 del 7 ottobre 2022 che riclassifica l'insulina degludec in classe A/RR PHT e abolisce il Piano terapeutico, recepisce tale determina ed elimina il Piano Terapeutico regionale (Doc.PTR 255) per la prescrizione di insulina degludec.

Inoltre, considerata la disponibilità di tre insuline basali (degludec, detemir e glargine) la CRF ritiene che a parità di condizione clinica e in assenza di esigenze specifiche la scelta dell'insulina basale dovrebbe tener conto per l'uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

Le condizioni cliniche/esigenze specifiche da considerare per la scelta fra le insuline basali sono:

- l'assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h con il trattamento insulinico multiniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- la presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- la necessità di flessibilità di orario nella somministrazione della insulina basale e capacità di gestire tale flessibilità.

La CRF ritiene, inoltre, opportuno che tale raccomandazione venga condivisa appena possibile con il Gruppo di lavoro sui farmaci per il diabete di prossima nomina.

D06BX03 TIRBANIBULINA – loc A/95 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica (Olsen di grado 1) del viso o del cuoio capelluto, negli adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 95 (GU n. 223 del 23.09.2022) ed inserisce in PTR l'unguento di tirbanibulina per le indicazioni rimborsate sulla base della Nota, ovvero per il trattamento delle lesioni di cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica di grado Olsen I localizzate al viso o al cuoio capelluto.

Conferma, analogamente a quanto già previsto per gli altri principi attivi ricompresi in Nota AIFA 95, la erogazione mediante distribuzione diretta su prescrizione da parte degli Specialisti dermatologi operanti presso le Strutture Sanitarie pubbliche della Regione Emilia-Romagna.

J05AX29 FOSTEMSAVIR – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di fostemsavir per l'indicazione “in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo”. Il farmaco è classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo). Al farmaco non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/42_RUKOBIA_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Poiché sulla base dei più recenti dati di letteratura in Italia si stima una prevalenza di pazienti con infezione da HIV-1 con resistenza genotipica o fenotipica alle principali classi di farmaci che compongono la ART fino all'1,8%, è possibile considerare che l'uso nella pratica clinica riguardi una minoranza di pazienti attualmente trattati per infezione da HIV-1.

La CRF propone pertanto, in analogia con quanto già deciso per ibalizumab, approvato per l'uso nello stesso setting di pazienti ed inserito in PTR con determina n. 8533 del 05/05/2022, un monitoraggio dell'uso del farmaco su base semestrale o annuale, in modo da valutarne l'andamento prescrittivo e l'uso appropriato.

Tenuto conto della attuale disponibilità di due farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV MDR, la CRF raccomanda che ne venga definito il rispettivo ruolo in terapia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La resistenza agli antiretrovirali comunemente impiegati nei regimi ART per la terapia dell'infezione da HIV-1 ne comporta il fallimento.

La valutazione del pattern delle resistenze viene effettuata mediante:

- test in vitro in grado di individuare mutazioni genomiche associate alla resistenza. Si definisce resistenza genotipica il riscontro di almeno 1 mutazione maggiore associata a resistenza nell'ambito di ciascuna classe di farmaci antiretrovirali utilizzati nella ART (genotypic resistance testing).
- test fenotipici che valutano le concentrazioni di antiretrovirali necessarie per inibire la replicazione di HIV-1. La resistenza fenotipica, si definisce in base alla necessità di aumentare la concentrazione di antiretrovirali per inibire la replicazione virale in vitro.

Indipendentemente dalla modalità con cui avviene la caratterizzazione delle resistenze, a seguito del riscontro di fallimento della ART per la presenza di resistenze multiple (MDR) nei confronti delle 4 classi principali di farmaci antiretrovirali, i pazienti hanno poche o nessuna opzione di terapia rimanente.

In base ai dati presentati al congresso EACS svoltosi ad ottobre 2021, che si riferiscono ad una coorte di quasi 40.000 pazienti seguiti nell'ambito del progetto EUREsist, nel periodo 2008-2019 (ovvero dalla disponibilità del primo inibitore dell'integrasi ad oggi), la percentuale di pazienti MDR con resistenza a 3 classi principali di farmaci è passata dall'1,68% nel 2000 al 2,7% nel 2004 per poi ridursi allo 0,06% nel 2019; la prevalenza di MDR a 4 classi principali di farmaci è passata dallo 0,15% nel 2010 allo 0,03% nel 2019. [Rossetti B et al. Declining incidence of HIV multidrug resistance in Europe. 18th European AIDS Conference, London, poster BPD1/1, 2021, <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/216>].

Fostemsavir è il profarmaco di temsavir. Il temsavir si lega alla glicoproteina dell'involucro virale 120 (gp120), impedendo così l'attacco del virus HIV-1 ai recettori CD4 ed il successivo ingresso ed infezione delle cellule immunitarie dell'ospite.

Il farmaco è "first in class" per cui al momento attuale non presenta alcuna resistenza crociata con altre classi di farmaci antiretrovirali.

Fostemsavir è disponibile come compresse a rilascio prolungato da 600 mg; la posologia è di 600 mg 2 volte/die, indipendentemente dai pasti.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale o emodialisi né in caso di insufficienza epatica.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO HER2-POSITIVO

L01EH03 TUCATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tucatinib in combinazione con trastuzumab e capecitabina per il "trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del tucatinib ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO come di seguito riportato.

Il farmaco tucatinib 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. E' stata negoziata da AIFA la rimborsabilità per pazienti che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2, di cui uno utilizzato per malattia metastatica.

È riconosciuta al farmaco l'innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove alta.

Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/67_TUKYSA_Scheda_innovativita_GRADE.pdf

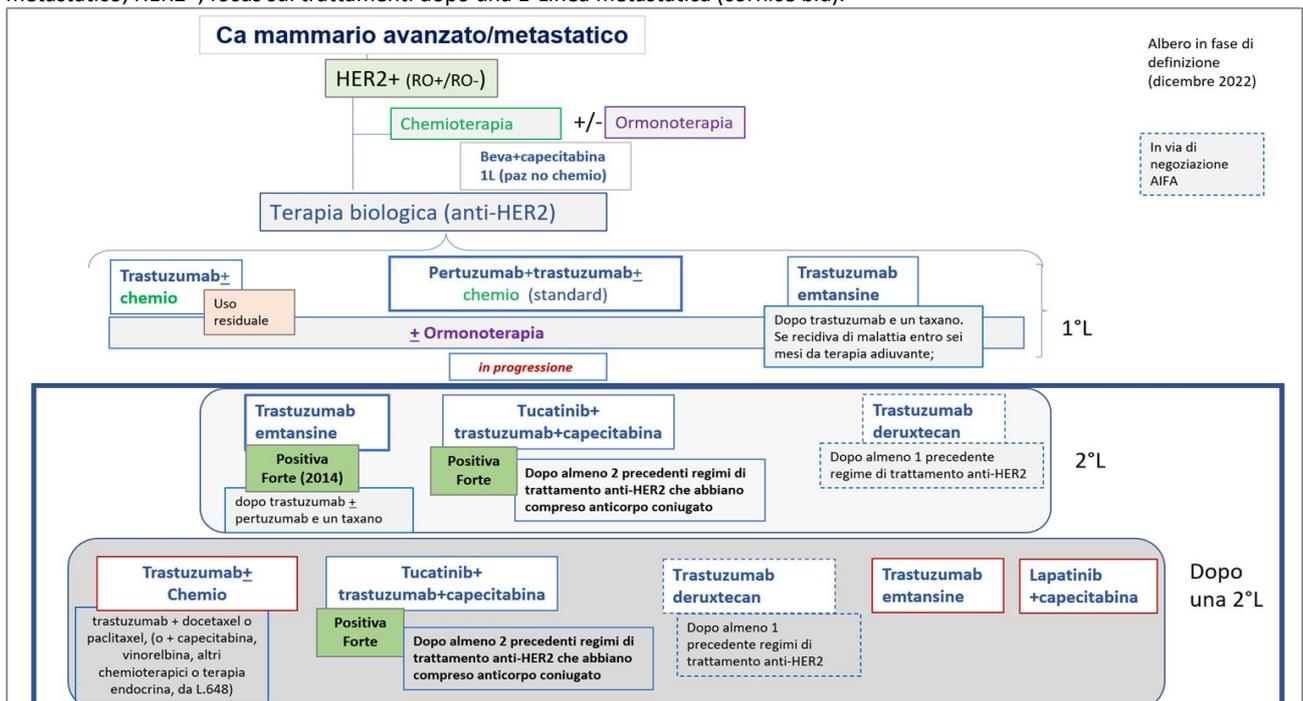
Trattamento: tucatinib+trastuzumab+capecitabina

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con carcinoma mammario, HER-2 positivo, metastatico o localmente avanzato, dopo almeno 2 regimi anti HER-2*, di cui uno per malattia metastatica, tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina deve essere utilizzato".

*che abbiano compreso un anticorpo coniugato

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della mammella avanzato o metastatico, HER2+, focus sui trattamenti dopo una 1°Linea metastatica (cornice blu).



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

CARCINOMA RENALE AVANZATO, 1° LINEA DI TERAPIA**L01FF01 NIVOLUMAB - ev, H OSP****L01EX07 CABOZANTINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista)****REGISTRO WEB BASED AIFA.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “nivolumab in associazione a cabozantinib è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato”.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a cabozantinib per il “trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato in pazienti adulti”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del trattamento di combinazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate e aggiornate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei setting di terapia considerati (pazienti a prognosi intermedio-sfavorevole e a prognosi favorevole), come di seguito riportato.

Il farmaco cabozantinib è classificato in classe H RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista), nivolumab è classificato in classe H OSP, e la loro prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Setting di pazienti a prognosi intermedio-sfavorevole**Trattamento:** nivolumab+cabozantinib (nuova raccomandazione)**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, l’associazione nivolumab+cabozantinib in prima linea di terapia deve essere utilizzata”.Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.**Trattamento:** pembrolizumab+axitinib (raccomandazione confermata mediante nuova votazione)**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, l’associazione pembrolizumab+axitinib, in prima linea di terapia, potrebbe essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.**Trattamento:** Nivolumab+ipilimumab (raccomandazione confermata senza nuova votazione)**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia l’associazione di nivolumab +ipilimumab potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.**Trattamento:** sunitinib (raccomandazione confermata senza nuova votazione)**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, sunitinib 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 **incerto-sfavorevole**.

Trattamento: cabozantinib (raccomandazione confermata senza nuova votazione)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, cabozantinib in prima linea di terapia **non dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

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

Setting di pazienti a prognosi favorevole

Trattamento: nivolumab+cabozantinib (nuova raccomandazione)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida favorevole, l’associazione nivolumab+cabozantinib in prima linea di terapia potrebbe essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: pembrolizumab+axitinib (raccomandazione confermata mediante nuova votazione)

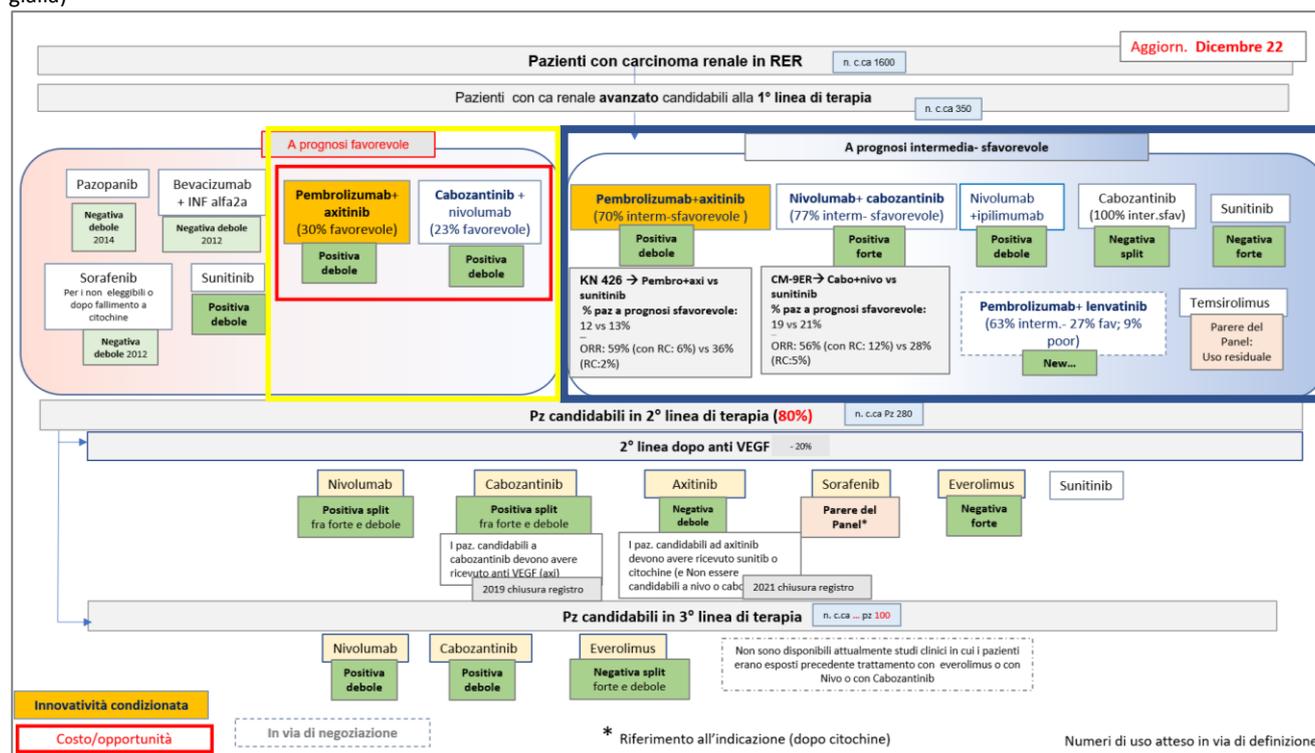
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida favorevole, l’associazione pembrolizumab+axitinib in prima linea di terapia **potrebbe essere** utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, nel setting di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, alle associazioni fra un immunoterapico e un inibitore della Tirosin-Kinasi, TKI (pembrolizumab+axitinib e nivolumab+cabozantinib) è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, 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 del tumore renale avanzato o metastatico, focus sul trattamento di 1°Linea, setting di pazienti a prognosi intermedia-sfavorevole (cornice blu) e a prognosi favorevole (cornice gialla)



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

CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE IN STADIO ESTESO (ES-SCLC)**L01FF03 DURVALUMAB - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “durvalumab in associazione ad etoposide e carboplatino o cisplatino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC)”.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per durvalumab in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino per il “trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di durvalumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

Il farmaco durvalumab 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.

Trattamento: durvalumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), il trattamento di induzione in prima linea con **durvalumab** in associazione a **carboplatino ed etoposide**, seguito da mantenimento con atezolizumab in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: atezolizumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) il trattamento di induzione in prima linea con atezolizumab in associazione a carboplatino ed etoposide, seguito da mantenimento con atezolizumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: carboplatino + etoposide

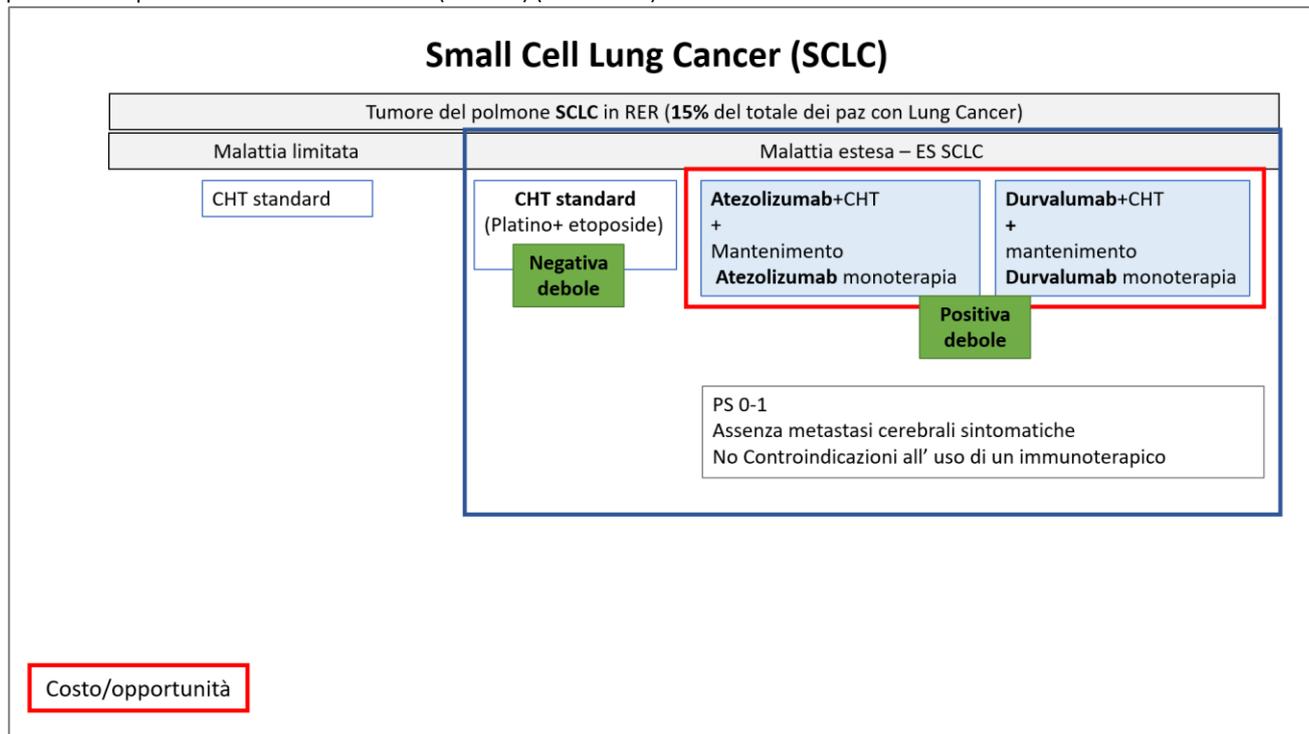
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), il trattamento di prima linea con carboplatino in associazione ad etoposide NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, nel setting di pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso, alle due associazioni fra un immunoterapico e la chemioterapia (atezolizumab + carboplatino ed etoposide e durvalumab + carboplatino ed etoposide) è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, 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 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) (cornice blu)



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

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) RECIDIVATO O REFRATTARIO

L01FX12 TAFASITAMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “tafasitamab in associazione a lenalidomide, seguito da tafasitamab in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) recidivato o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tafasitamab in associazione a lenalidomide per “il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) recidivato o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (*Autologous Stem Cell Transplant*, ASCT)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Sono state confermate mediante nuova votazione le raccomandazioni sugli altri trattamenti disponibili per lo stesso setting terapeutico. Tali raccomandazioni sono state approvate dalla CRF.

Il farmaco 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 non è stata riconosciuta l’innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività di tafasitamab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/35_MINJUVI_Scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: tafasitamab+lenalidomide

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, tafasitamab in associazione a lenalidomide potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

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

Trattamento: polatuzumab+bendamustina+rituximab

Raccomandazione:

Il Panel nella valutazione di polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e rituximab, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva) in quanto l'esito delle votazioni eseguite su polatuzumab sono risultate equamente divise fra **negativa debole** e **positiva debole**.

Raccomandazione SPLIT - equamente suddivisa fra **positiva debole** e **negativa debole**. La qualità delle prove di efficacia e sicurezza è stata considerata **bassa** e il rapporto fra **benefici e rischi incerto**.

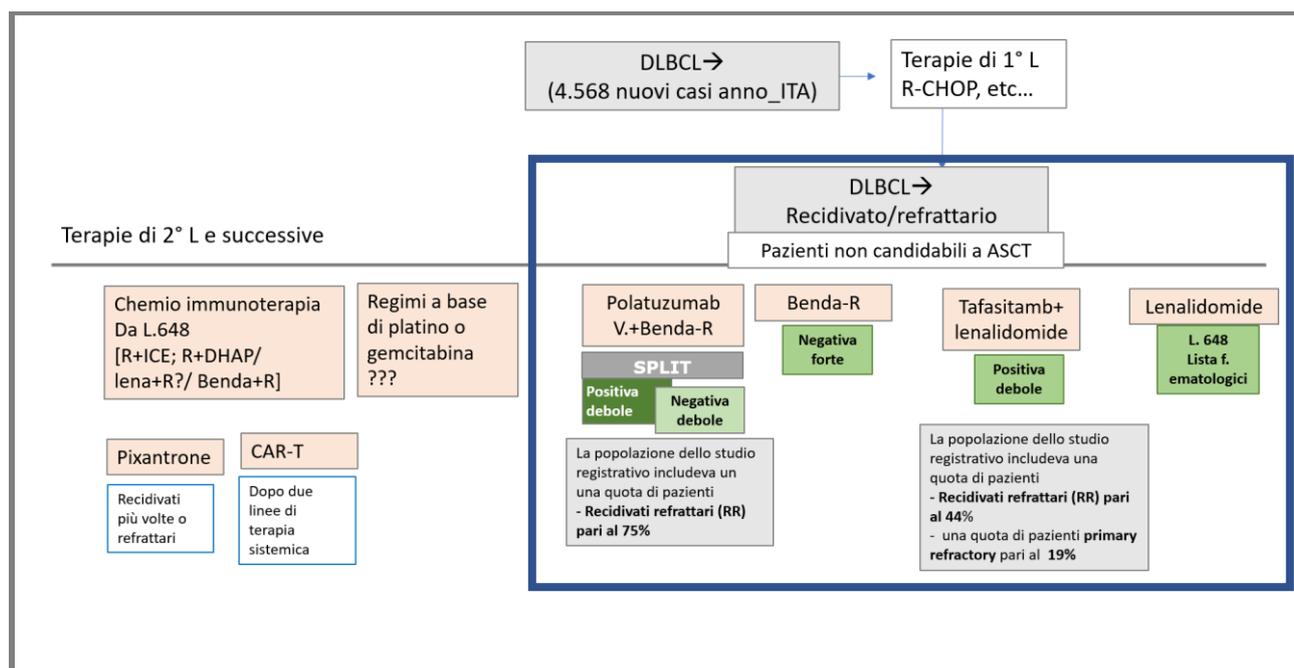
Trattamento: bendamustina+rituximab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, bendamustina in associazione a rituximab non deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **bassa** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO-SFAVOREVOLE**.

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, pazienti non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (ASCT) (cornice blu)



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

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA) DI NUOVA DIAGNOSI

L01XJ03 GLASDEGIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a citarabina a basse dosi, per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi *de novo* oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per glasdegib in associazione a citarabina a basse dosi (LDAC- low dose AraC, citarabina) per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi *de novo* oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

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

Trattamento: glasdegib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, *de novo*, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard (terapia di induzione per la remissione), glasdegib **non deve/non dovrebbe essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: citarabina a basse dosi (LDAC)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, *de novo*, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard, citarabina a basse dosi non deve essere utilizzato”.

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

Trattamento: venetoclax in associazione ad agente ipometilante (5-azacitidina/decitabina)

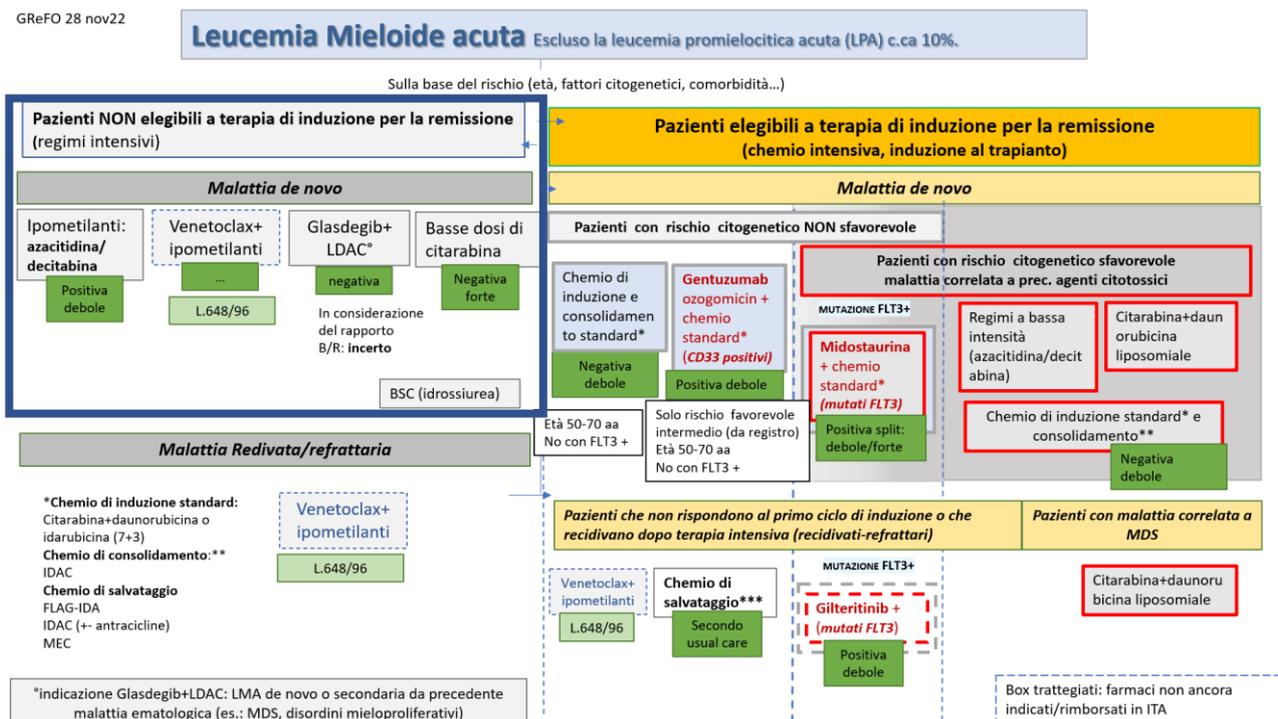
Nuova indicazione terapeutica in corso di negoziazione, l’erogazione è attualmente consentita attraverso la legge 648/96.

La raccomandazione relativa a venetoclax + ipometilante (indicazione terapeutica non ancora negoziata ma erogabile attraverso la L. 648/96) sarà resa disponibile al momento in cui sarà pubblicato in G.U. l’esito della negoziazione da parte di AIFA dell’indicazione.

Trattamento: agente ipometilante (5-azacitidina/decitabina)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, *de novo*, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard, un agente ipometilante (5-azacitidina/decitabina) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento la leucemia mieloide acuta (LMA), focus su LMA di nuova diagnosi, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard (cornice blu)


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

N03AX24 CANNABIDILOLO (soluzione al 10%) – os, A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: neurologo, neuropsichiatra infantile), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età, limitatamente al trattamento dei pazienti che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due diversi farmaci antiepilettici”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni dell'olio di CBD al 10% per l'uso come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti con età ≥ 2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno 2 diversi farmaci antiepilettici rimborsata SSN come da Piano terapeutico AIFA. Il farmaco è classificato in classe A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: neurologo, neuropsichiatra infantile), PHT.

Tenuto conto delle indicazioni terapeutiche del farmaco, la CRF ritiene che la prescrizione debba essere limitata alle UU.OO. di Neurologia, Pediatria e Neuropsichiatria infantile individuate nell'ambito dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della TSC dalla Regione Emilia-Romagna, che a tal fine dovranno utilizzare il Piano terapeutico cartaceo elaborato da AIFA, in accordo ai criteri di eleggibilità al trattamento riportati.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il “complesso della sclerosi tuberosa” (TSC) è una patologia autosomica dominante che coinvolge il gene TSC1 (che codifica per la amartina, cromosoma 9) e/o il gene TSC2 (che codifica per la tuberina, cromosoma 16). L’incidenza stimata è di circa 1:6.000 nati vivi.

Le mutazioni a carico dei 2 geni risultano in una iperattività di mTOR, con conseguente formazione di amartomi nel rene, cervello, cuore, fegato, polmoni e cute.

L’espressione della malattia è altamente variabile con manifestazioni che variano dalla comparsa di lesioni cutanee lievi fino a manifestazioni gravi o fatali a carico di SNC (es. ritardo mentale, crisi epilettiche), cuore, reni e polmoni.

Fra queste, sono principalmente responsabili della ridotta aspettativa di vita:

- i segni neurologici (astrocitoma subependimale a cellule giganti - SEGA e crisi epilettiche)
- la nefropatia (angiomiolipomi)
- la pneumopatia (linfangioleiomiomatosi e broncopolmonite)
- le cardiopatie (rabdomioma e aneurismi)

Due terzi dei bambini che ne sono affetti sviluppano epilessia entro il primo anno di età; nei 2/3 dei casi la risposta agli antiepilettici diventa inadeguata nel tempo.

Il meccanismo con cui il cannabidiolo (CBD) esercita i suoi effetti anticonvulsivanti non è noto con precisione ma sembra dipendere da una riduzione dell’iperexcitabilità neuronale secondaria alla modulazione del calcio intracellulare tramite i canali GPR55 e dalla modulazione della trasduzione del segnale mediata dall’adenosina attraverso l’inibizione della sua captazione cellulare attraverso il trasportatore nucleosidico equilibrativo di tipo 1 (ENT1).

La specialità medicinale è una soluzione orale oleosa che contiene CBD al 10% solubilizzato con etanolo in olio di sesamo.

La posologia iniziale è di 2,5 mg/kg BID per una settimana, quella di mantenimento di 5 mg/kg BID. È prevista la possibilità di aumentare la dose in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità individuale fino ad un massimo di 12,5 mg/kg BID.

L’RCP riporta che ogni aumento di dose oltre i 10 mg/kg/die, dovrà avvenire tenendo in considerazione il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente ed attenendosi dettagliatamente al programma di monitoraggio; in particolare è prevista una valutazione della funzionalità epatica ad intervalli prefissati.

N05CM18 DEXMEDETOMIDINA – ev, H OSP.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente”.

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 dexmedetomidina alla “sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente”. Dexmedetomidina è classificata in classe H OSP.

In riferimento al setting di utilizzo del farmaco e nel rispetto di quanto previsto nell’RCP, in particolare al punto 4.2. Posologia e modalità di somministrazione ed al punto 4.6. Avvertenze speciali e particolari precauzioni d’uso, la CRF ritiene che la sedazione procedurale con dexmedetomidina possa essere effettuata anche da personale medico non anestesista in pazienti a bassa criticità, individuabili come pazienti con ASA I-II, un’età < 70 anni, senza comorbidità cardiovascolari gravi, non affetti da OSAs, né da insufficienza epatica/renale end stage e con un BMI < 40 kg/mq.

Tale personale deve essere formato secondo i criteri della Formazione Continua Certificata (es. ALS) per la gestione delle emergenze respiratorie e cardiovascolari; deve inoltre avere conoscenza approfondita dei farmaci impiegati e delle modalità di monitoraggio/valutazione dei parametri vitali.

Si raccomanda che le Aziende sanitarie che intendono implementare la procedura di sedazione con dexmedetomidina si dotino di una procedura operativa che garantisca la rapida disponibilità/presenza di un Anestesista Rianimatore nelle sedi in cui vengono effettuate procedure che richiedano sedazione, da personale medico non anestesista.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'obiettivo della sedazione procedurale è quello di consentire l'esecuzione di procedure chirurgiche / diagnostiche in modo efficace, rendendole tollerabili ai pazienti. Nelle procedure che comportano dolore deve essere associata una analgesia adeguata poiché la sedazione non è sufficiente ad assicurare il controllo del dolore.

Il ricorso alla sedazione procedurale non riguarda esclusivamente interventi chirurgici eseguiti in sala operatoria ma può essere applicata anche in altri contesti (es. indagini di imaging, endoscopia), nei quali operatori sanitari diversi dagli anestesisti possono, dopo adeguata formazione, essere responsabili della sua somministrazione.

Il propofol e le benzodiazepine rimangono i farmaci sedativi più comunemente usati per la sedazione procedurale, spesso in combinazione con anestesia locale/regionale e/o oppioidi.

La dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori α_2 -adrenergici; inibisce il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche e possiede attività sedativa, analgesica e ansiolitica (a dosi sub-sedative). Gli effetti sono presumibilmente mediati dagli α_2 -adrenocettori del locus coeruleus.

Secondo quanto previsto dall'RCP del farmaco, nell'ambito della sedazione procedurale la dexmedetomidina deve essere somministrata mediante infusione di carico di 1 mcg/kg in 10 minuti o, per procedure meno invasive (es. chirurgia oftalmica), di 0,5 mcg/kg in 10 minuti. La posologia iniziale di mantenimento è di 0,6-0,7 mcg/kg/ora; è prevista la titolazione per mantenere l'effetto con dosi di 0,2-1 mcg/kg/ora.

La velocità dell'infusione di mantenimento deve essere regolata per raggiungere il livello desiderato di sedazione.

Rispetto alla gestione del farmaco:

- al punto 4.2. Posologia e modalità di somministrazione dell'RCP è riportato che *“Dexmedetomidina deve essere somministrata esclusivamente da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di anestesia in sala operatoria o durante procedure diagnostiche. Quando viene somministrata per la sedazione cosciente, i pazienti devono essere continuamente monitorati da persone non coinvolte nello svolgimento della procedura diagnostica o chirurgica. I pazienti devono essere monitorati continuamente per poter rilevare i primi segni di ipotensione, ipertensione, bradicardia, depressione respiratoria, ostruzione delle vie aeree, apnea, dispnea e/o desaturazione dell'ossigeno.*

Ossigeno supplementare deve essere immediatamente disponibile e fornito quando indicato. La saturazione di ossigeno deve essere monitorata mediante pulsossimetria”.

- al punto 4.6. Avvertenze speciali e particolari precauzioni d'uso: *“Monitoraggio: dexmedetomidina deve essere utilizzato negli ambienti di terapia intensiva, camera operatoria e durante le procedure diagnostiche. Non è raccomandato l'utilizzo in altri ambienti. Durante l'infusione, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad un costante monitoraggio cardiaco. La respirazione deve essere monitorata in pazienti non intubati a causa del rischio di depressione respiratoria e in alcuni casi apnea. Il tempo di ripresa dopo l'uso di dexmedetomidina è stato riportato di circa un'ora”.*

Precauzioni generali: *Non deve essere dato come bolo e in ICU non è raccomandata una dose di carico; pertanto, coloro che utilizzano questo medicinale devono essere pronti ad usare un sedativo alternativo per il controllo acuto dell'agitazione o durante le procedure, specialmente durante le prime ore di trattamento.*

Durante la sedazione procedurale può essere utilizzato un piccolo bolo di un altro sedativo se è necessario ottenere un rapido aumento del livello di sedazione.

Alcuni pazienti che hanno ricevuto dexmedetomidina sono risvegliabili e vigili quando stimolati. In assenza di altri segni e sintomi clinici questa non deve essere considerata come una prova di mancanza di efficacia.

La dexmedetomidina normalmente non causa sedazione profonda e i pazienti possono essere facilmente risvegliati. Pertanto, la dexmedetomidina non è adatta nei pazienti che non tollerano questo profilo di effetti, ad esempio quelli che richiedono una sedazione profonda continua.

Dexmedetomidina non deve essere usato come un anestetico generale d'induzione per l'intubazione o per fornire sedazione durante l'uso di medicinali miorilassanti.

Dexmedetomidina manca dell'azione anticonvulsivante di alcuni altri sedativi pertanto non sopprime l'attività delle crisi epilettiche sottostanti.

Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di dexmedetomidina con altre sostanze ad azione sedativa o con attività cardiovascolare, in quanto si possono verificare effetti additivi.

Dexmedetomidina non è raccomandato per la sedazione controllata dal paziente. Non sono disponibili dati adeguati.

Se utilizzato in ambiente ambulatoriale, bisogna effettuare uno stretto monitoraggio per almeno un'ora (o più a lungo in base alle condizioni del paziente), con una supervisione medica di almeno un'altra ora per garantire la sicurezza del paziente.

Quando dexmedetomidina viene utilizzato in ambito ambulatoriale, i pazienti devono essere affidati normalmente sotto la responsabilità di una terza parte che possa monitorarli adeguatamente.

I pazienti devono essere avvisati di astenersi dalla guida o da altre azioni pericolose e, ove possibile, di evitare l'uso di altri agenti che possono sedare (ad esempio benzodiazepine, oppioidi, alcool) per un periodo di tempo adeguato, valutato in base agli effetti osservati della dexmedetomidina, alla procedura, all'uso di farmaci concomitanti, all'età e alle condizioni del paziente.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione di dexmedetomidina a pazienti anziani. I pazienti anziani di età superiore a 65 anni possono essere più predisposti all'ipotensione a seguito della somministrazione di dexmedetomidina, inclusa una dose di carico, utilizzata per le procedure.

Deve essere considerata una riduzione della dose”.

Le principali Linee Guida internazionali sulla sedazione procedurale nei pazienti adulti (American Society of Anesthesiologists 2018, European Society of Anaesthesiology / European Board of Anesthesiology 2018) includono dexmedetomidina tra i farmaci sedativi da impiegare, insieme alle benzodiazepine (es. midazolam).

Solo le LG della European Society of Anaesthesiology / European Board of Anesthesiology considerano la possibilità per personale non anestesista adeguatamente formato di somministrare la sedazione procedurale in pazienti a bassa criticità e ne definiscono i requisiti minimi di formazione. Specificano, inoltre, che la sedazione procedurale possa essere effettuata da personale non anestesista formato esclusivamente in Strutture che possano garantire la rapida disponibilità/presenza di un Anestesista Rianimatore.

R03DX05 OMALIZUMAB – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: dermatologo, pneumologo, allergologo, otorinolaringoiatra, immunologo, pediatra), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI DUPILUMAB ED OMALIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA RINOSINUSITE CRONICA CON POLIPOSII NASALE (CRSwNP), PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP) grave per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia”.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 325 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI DUPILUMAB NELLA RINOSINUSITE CRONICA CON POLIPOSII NASALE (CRSwNP)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per omalizumab nell'estensione dell'indicazione terapeutica: “*rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP): come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP grave per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia*”, ha inserito il farmaco in PTR. Per questa indicazione omalizumab è disponibile in classe A- PHT in confezioni contenenti 1 siringa preriempita da 75 mg o da 150 mg,

prescrivibili attraverso un Piano terapeutico cartaceo del quale AIFA ha definito il template. Il regime di fornitura è RRL (GU n. 241 del 14 ottobre 2022).

La CRF dispone l'aggiornamento del Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 325*) a partire dal template AIFA per la prescrizione di 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 una endoscopia delle cavità nasali per la conferma della diagnosi di CRSwNP.

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

- riservare la prescrizione nel trattamento in *add on* ai corticosteroidi intranasali della CRSwNP grave 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 esclusivamente una CRSwNP non associata ad altre patologie riconducibili ad infiammazione di tipo 2;
- presentano una CRSwNP associata ad asma non grave.

Al fine di favorire la gestione dei pazienti che presentano in concomitanza più di una patologia correlata ad infiammazione di tipo 2 (ad es. asma e rinosinusite con poliposi nasale), la CRF auspica che a livello delle singole realtà provinciali gli specialisti coinvolti nella prescrizione di dupilumab e omalizumab 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 prossima commercializzazione per le medesime indicazioni di un terzo anticorpo monoclonale (mepolizumab), 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 scolo 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 (immunità innata e adattativa) 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. È una malattia recidivante, tenuto conto che 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, per 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 attraverso 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 NPS ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 a seconda della 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:

- grave che non hanno 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 con sintomi persistenti nonostante la terapia medica per ottimizzare la ventilazione fra naso e seni-paranasali favorendo l'azione degli INCS.

Omalizumab è un Ab monoclonale umanizzato che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana (contiene regioni di supporto umane insieme a regioni complementari-determinanti di un anticorpo murino) e previene il legame delle IgE al recettore su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera. Di conseguenza inibisce l'infiammazione IgE mediata attraverso una riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e di mediatori dell'infiammazione compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitarie innate, adattative e cellule non immunitarie. È il secondo 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 endovenosa a dosaggi e frequenza determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento e dal peso corporeo (kg). La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

Si segnala che a novembre 2021 l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato per il trattamento della CRSwNP anche mepolizumab e che è attesa nei prossimi mesi la negoziazione per la rimborsabilità SSN da parte di AIFA.

Il documento PTR n. 325 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/>)*