

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 10984 del 30/05/2024 BOLOGNA

Proposta: DPG/2024/11516 del 30/05/2024

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO DICEMBRE 2023 E GENNAIO 2024 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE

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

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

**Responsabile del
procedimento:** Elisa Sangiorgi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

- n. 10434 del 31/05/2022 "Aggiornamento Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di Commissioni e Gruppi di Lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna, già approvata con Determinazione 1896 del 4/2/2019"
- n. 1556 del 26/01/2023 "Nomina Componenti della Commissione Regionale del Farmaco di cui alla DGR 1540/2006 fino al 31 dicembre 2024"

Dato atto che:

- con Determinazione n. 3026 del 15/02/2024 è stato approvato l'aggiornamento del PTR in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 16 novembre 2023;
- con la Determinazione n. 6330 del 27/03/2024, è stato approvato l'aggiornamento del Documento PTR n. 340 "I nuovi farmaci per il trattamento della dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica - Anticorpi monoclonali e JAK inibitori";
- il 14 dicembre 2023 ed il 18 gennaio 2024 la CRF si è riunita nuovamente;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

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

Richiamati:

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

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

- n. 474 del 27 marzo 2023 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'ente e gestione del personale. Aggiornamenti

in vigore dal 01 aprile 2023 a seguito dell'entrata in vigore del nuovo ordinamento professionale di cui al titolo III del CCNL funzioni locali 2019/2021 e del PIAO 2023/2025”;

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 27228 del 29/12/2023 di “Proroga incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare” con cui è stato prorogato 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 duecentocinquantacinque documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell’Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l’avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi dell’art. 7 bis comma 3 del D. Lgs. 33/2013, così come previsto dalla Determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Elisa Sangiorgi

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 14 DICEMBRE 2023 E 18 GENNAIO 2024 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR****RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DEL PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA DI DAPAGLIFLOZIN ED EMPAGLIFLOZIN PER IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA SINTOMATICA.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco recepisce l'aggiornamento dei Piani Terapeutici web based AIFA di dapagliflozin ed empagliflozin per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

In particolare, i due Piani Terapeutici sono stati aggiornati al fine di prevedere, in scheda di eleggibilità, l'inserimento della terapia con una delle due gliflozine approvate per il trattamento dello scompenso cardiaco dopo aver verificato la mancata o insufficiente risposta ad un trattamento precedente con sacubitril/valsartan.

A05AX04 MARALIXIBAT – os, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti individuati dalle Regioni).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a 2 mesi".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a 2 mesi, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Il farmaco è classificato in classe H RRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti identificati dalle regioni (G.U. n. 283 del 04 dicembre 2023); il farmaco ha ricevuto da AIFA un parere non favorevole rispetto alla richiesta di innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/36_LIVMARLI_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Poiché la S. di Alagille rientra tra le malattie rare per le quali sono individuati Centri regionali per la diagnosi, trattamento e follow up, la CRF ritiene che la prescrizione di marilixabat per tale indicazione debba essere riservata ai Centri individuati nell'ambito della Rete dei Centri per le malattie rare della Regione Emilia-Romagna che gestiscono tale patologia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Sindrome di Alagille (ALGS) è una malattia rara multisistemica di origine genetica. Nella maggioranza dei pazienti (94% dei casi) è causata da mutazioni nel gene JAG1 (malattia di tipo 1), mentre una minoranza di casi sono dovuti a mutazione del gene NOTCH2 (malattia di tipo 2). Si trasmette con modalità autosomica dominante, ma in molti pazienti (60%) è correlata a mutazioni genetiche spontanee (de novo), ossia non ereditate dai genitori.

ALGS è caratterizzata da un'ampia serie di manifestazioni cliniche o di patologie associate, che possono variare da paziente a paziente, sia per tipologia che per gravità.

Tali manifestazioni possono coinvolgere il fegato (colestasi cronica da insufficienti dotti biliari), il cuore (es. atresia o stenosi delle arterie polmonari, difetti del setto atriale e/o ventricolare), lo scheletro (es. vertebre a farfalla), l'occhio, la fisionomia facciale (es. fronte prominente, occhi infossati, rime palpebrali oblique rivolte verso l'alto), i reni (es. displasia renale, acidosi tubulare renale) e l'apparato endocrino (ipotiroidismo). Nei casi più gravi, soprattutto in presenza di problematiche cardiache e insufficienza epatica, la malattia può avere anche esito fatale (il tasso di mortalità stimato arriva fino al 10% dei pazienti). La malattia epatica si manifesta solitamente entro i primi 3 mesi di vita e si stabilizza di solito tra i 4 e i 10 anni d'età.

Il forte prurito indotto dalla colestasi per un aumento delle concentrazioni di acidi biliari nel sangue attualmente viene ridotto con la somministrazione di acido ursodesossicolico, colestiramina o rifampicina mentre nei pazienti con malattia refrattaria può essere necessario eseguire una diversione biliare e in caso di insufficienza epatica grave ricorrere al trapianto di fegato.

La prevalenza di ALGS oscilla da un caso ogni 30.000 a un caso ogni 100.000 persone.

Il trattamento con maralixibat è mirato a gestire una delle manifestazioni più importanti della malattia, ovvero la colestasi che è caratterizzata da prurito, ittero sclerale, iperbilirubinemia coniugata ed epatomegalia.

Maralixibat è un inibitore reversibile, potente e selettivo del trasportatore degli acidi biliare ileali (IBAT) che viene assorbito a livello intestinale in modo marginale, agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone l'eliminazione attraverso il colon, riducendo quindi la concentrazione degli acidi biliari nel siero.

Viene somministrato per via orale alla dose iniziale di 190 µg/kg/die per una settimana, successivamente la dose deve essere aumentata a 380 µg/kg/die (dose target).

A16AB25 OLIPUDASI ALFA – ev, H RRL (prescrizione dei Centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura delle malattie rare), REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in pazienti pediatriche e adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (non-Central Nervous System) del deficit di sfingomielinasi acida (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD) di tipo A/B o B”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di olipudasi alfa come terapia enzimatica sostitutiva in pazienti pediatriche e adulti per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (non-Central Nervous System) del deficit di sfingomielinasi acida (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD) di tipo A/B o B. Il farmaco è disponibile come polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaconi da 20 mg da ricostituire in acqua p.p.i. da somministrare per via endovenosa. È rimborsato in classe H RRL (G.U. n. 275 del 24 novembre 2023).

La prescrizione da parte dei Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up di questa malattia deve avvenire attraverso la compilazione del relativo Registro web based AIFA.

AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena sulla base di:

- un bisogno terapeutico massimo
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante metodo GRADE, bassa

Le motivazioni sono riportate in esteso nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA, al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2141519/75_XENPOZYME_scheda_innovativita_GRADE.pdf

In considerazione della estrema rarità della malattia la CRF decide che l'accesso al Registro web based AIFA verrà attivato ai Centri che nell'ambito della Rete per le Malattie rare della Regione Emilia-Romagna sono stati autorizzati per la gestione di tale malattia nel momento in cui avranno un paziente da trattare.

Attualmente per la necessità di garantire la prosecuzione del trattamento ad un paziente che esce dall'uso compassionevole viene attivata la SC Medicina ad indirizzo Metabolico Nutrizionale della AOU di Modena.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il deficit della sfingomielinasi acida (ASMD) noto anche come malattia di Niemann-Pick (di tipo A, B e A/B) è una patologia molto grave, ultra-rara ad eredità autosomica recessiva causato da mutazioni del gene che codifica per la sfingomielinasi acida (SMPD1) che determinano un deficit dell'attività dell'enzima stesso e conseguente accumulo di sfingomielina nei lisosomi. È una malattia multisistemica e i principali organi interessati sono la milza, il fegato, il midollo osseo, i polmoni e in alcuni casi il sistema nervoso centrale. I tre fenotipi principali sono rappresentati dal:

- tipo A o neuroviscerale infantile, che esordisce durante l'infanzia con manifestazioni gravi, rapida progressione e morte in genere entro i 3 anni di età.
- tipo A/B o neuroviscerale cronico, caratterizzato da manifestazioni sistemiche simili o più severe rispetto al fenotipo B associate ad una lenta e progressiva neurodegenerazione e un'età media alla morte di 8,5 anni.
- tipo B o cronico viscerale, a esordio tardivo, con un tasso di progressione e prognosi variabili ed un'età media alla morte di 23,5 anni.

Olipudasi alfa è una sfingomielinasi acida umana ricombinante che riduce l'accumulo di sfingomielina (SM) negli organi di pazienti con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD).

A16AB26 ELADOCAGENE EXUPARVOVEC – intraputamen, H RRL (prescrizione dei Centri malattie rare con esperienza nella diagnosi, nella gestione e nel follow up di pazienti con deficienza da AADC), REGISTRO WEB BASED AIFA. È riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di eladocagene exuparvec per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo. Il farmaco è rimborsato in classe H OSP (G.U. n. 283 del 04 dicembre 2023) ed AIFA gli ha riconosciuto l'innovatività piena sulla base di:

- un bisogno terapeutico massimo
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante metodo GRADE, bassa

Le motivazioni sono riportate in esteso nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito dell'Agenzia del Farmaco, al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/71_UPSTAZA_scheda_innovativita_GRADE.pdf

È utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero da centri specializzati in neurochirurgia stereotassica – centri malattie rare con esperienza nella diagnosi, nella gestione e nel follow up di pazienti con deficienza da AADC attraverso la compilazione del relativo Registro web based AIFA.

Considerata la complessità di somministrazione la CRF ha ritenuto opportuno programmare un incontro con i Centri candidati alla prescrizione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC), è una malattia rara (cod. RCG085), ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nel gene DDC. Il difetto genetico porta a una carenza dell'enzima AADC e conseguente grave mancanza combinata dei neurotrasmettitori dopamina, serotonina, noradrenalina ed epinefrina. Le manifestazioni cliniche associate al deficit di AADC sono evidenti nei primi mesi di vita e le più frequenti comprendono ipotonia (diminuzione del tono muscolare), ipocinesia (riduzione o lentezza dei movimenti volontari del corpo), crisi oculogire (rotazione dei bulbi oculari in una posizione fissa estrema, spesso ai lati o verso l'alto) e disfunzioni del sistema nervoso autonomo. Nella maggior parte dei casi il deficit di AADC si presenta in forma grave e la maggior parte dei pazienti muore precocemente nella prima decade di vita. Le cause più comuni di morte sono insufficienza d'organo multipla, insufficienza cardiaca, sepsi e polmonite, ma sono descritti alcuni casi con decorso della malattia più lieve. L'incidenza globale della patologia è sconosciuta.

Le terapie farmacologiche di riferimento finora descritte in letteratura come dopamino agonisti (più frequentemente bromocriptina e pergolide), inibitori della MAO e/o piridossina, hanno determinato miglioramenti limitati nel controllo della testa, ipotonia, movimenti volontari, crisi oculogire e sintomi autonomici (EPAR-Braun 2010)

Eladocagene exuparvec è una terapia genica basata su un vettore adeno-virale (AAV2) ricombinante contenente il cDNA umano del gene DDC autorizzata da EMA con la modalità di “autorizzazione in circostanze eccezionali”. Tale modalità è concessa a medicinali che trattano malattie molto rare e per i quali il produttore non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza in normali condizioni d'uso; in questa circostanza EMA rivaluta con cadenza annuale il profilo rischio-beneficio del farmaco, senza però chiedere ulteriori studi.

Questa terapia viene somministrata attraverso quattro infusioni stereotassiche in due siti in ogni putamen (anteriore e posteriore) nel corso di un'unica sessione chirurgica.

Dopo l'infusione, il medicinale induce l'espressione dell'enzima AADC e la successiva produzione di dopamina e, di conseguenza, consente lo sviluppo della funzione motoria nei pazienti con deficit di AADC trattati.

Nell'Allegato II dell'RCP al paragrafo D "Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale" sono riportate "Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio" che prevedono alcuni criteri che devono essere garantiti dai centri selezionati per la formazione del personale medico e farmacista, la somministrazione e conservazione del farmaco:

- presenza o affiliazione con un centro neurochirurgico esperto in neurochirurgia stereotassica e in grado di somministrare il farmaco;
- presenza di una farmacia ospedaliera in grado di gestire e preparare prodotti di terapia genica basati su vettori virali adeno-associati;
- disponibilità di congelatori a bassissima temperatura (≤ -65 °C) per la conservazione del medicinale, all'interno della farmacia del centro di trattamento.

A16AX08 TEDUGLUTIDE – sc, H RRL (prescrizione dei Centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni o di specialisti: pediatra, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NON INSERIMENTO IN PTR DELLA NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA (pediatrica): "trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha preso in esame l'estensione per età delle indicazioni di teduglutide al "trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento".

Considerato che:

- l'indicazione è stata negoziata da AIFA ai fini della rimborsabilità SSN ed è oggetto di una Scheda di prescrizione pediatrica (da 1 anno ai 17 anni di età) distinta rispetto a quella definita precedentemente dall'Agenzia per la popolazione adulta. Tale Scheda di prescrizione definisce i criteri di eleggibilità al trattamento con Revestive® (teduglutide) in regime SSN nella popolazione pediatrica. Teduglutide è classificato in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni o di specialisti: pediatra, gastroenterologo) [GU n. 17 del 22.01.2021]
- in Regione Emilia-Romagna è stato definito, con la DGR 2076/2000, un percorso per la presa in carico dei pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna e, nell'ambito di tale percorso, è stato individuato il Centro hub per la gestione di tale patologia presso l'AOU Sant'Orsola di Bologna;
- in base ai flussi amministrativi risulta un utilizzo del farmaco nei 12 mesi del 2023 compatibile con il trattamento di un paziente. Tale dato è compatibile con la rarità della malattia e con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA;
- ci si attende un utilizzo limitato del farmaco anche nella fascia di età 1-17 anni, in analogia con quanto già osservato nell'adulto

la CRF decide di non inserire l'indicazione in PTR. Eventuali utilizzi in ambito pediatrico potranno avvenire in seguito a valutazione dei singoli pazienti da parte del Centro hub regionale per il trattamento dell'insufficienza intestinale cronica benigna seguendo il percorso già previsto per l'adulto per la presa in carico dei pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna.

RECEPIMENTO DELLA PROROGA DI AIFA DELL'ENTRATA IN VIGORE DELLA NOTA AIFA 101.**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la decisione di AIFA di prorogare ulteriormente i termini per la piena entrata in vigore della Nota AIFA 101 al 9 aprile 2024 (Determina DG AIFA n. 1/2024 del 02.01.2024, G.U. n. 5 del 08.01.2024)¹.

Di conseguenza rimangono in vigore le attuali modalità di prescrizione di NAO ed AVK per le indicazioni terapeutiche oggetto della Nota.

B01AB09 DANAPAROID – ev, sc H RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT).

Trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per danaparoid per l'uso:

- nella “prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT)” e
- nel “trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT”

ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per l'uso come anticoagulante (nella profilassi della TVP o nel trattamento della TVP/EP) nei pazienti con storia di HIT o HIT in corso.

La CRF ritiene che nel singolo paziente la scelta rispetto agli altri farmaci disponibili, specificamente approvati per l'uso nei pazienti con HIT o storia di HIT o comunque approvati per le condizioni che hanno posto l'indicazione all'anticoagulazione, debba tenere conto delle indicazioni approvate, della disponibilità dei test di laboratorio confermativi per la HIT e delle condizioni cliniche del paziente.

Danaparoid è classificato in classe H RR (G.U. n. 194 del 20 agosto 2022).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La piastrinopenia indotta da eparina (HIT) è una complicanza rara del trattamento con eparina, ma clinicamente importante per il rischio associato di trombosi venose/arteriose (mortalità 15-30%; amputazioni: circa il 10%); è dovuta alla formazione di IgG dirette verso il complesso eparina-fattore piastrinico 4 (PF4) e si manifesta in genere tra il 4° ed il 10° giorno di trattamento.

Il rischio di insorgenza di HIT è variabile in base a:

- tipo di eparina: è maggiore con UFH bovina rispetto alla UFH porcina, rispetto alle LMWH;
- tipo di paziente: è maggiore nei pazienti chirurgici, rispetto ai pazienti di ambito medico, rispetto alle pazienti di ambito ostetrico;
- sesso: è maggiore nelle donne rispetto agli uomini;
- durata del trattamento: aumenta per ogni giorno di terapia oltre il 5° ed è maggiore nei pazienti che hanno fatto uso di eparina non frazionata nei 100 giorni precedenti.

Va sospettata quando si verifica una riduzione del numero delle piastrine di almeno il 50% o se il numero di piastrine raggiunge valori inferiori a 100.000/mcl se:

- in corso di terapia con eparina o entro 2 settimane dal suo inizio;
- si verifica la comparsa di trombosi o necrosi cutanea durante la terapia con eparina o entro 2 settimane dal suo inizio;
- in particolare, nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

¹ Con Determina 81/2024, pubblicata nella G.U. n. 82 del 08 aprile 2024, AIFA ha sospeso di ulteriori 90 giorni l'entrata in vigore della Nota 101.

Le più recenti Linee Guida internazionali di riferimento (American Society of Haematology 2018) raccomandano, a fronte della comparsa di segni/sintomi che fanno porre un sospetto di HIT di stimarne il rischio con lo score 4T² e di eseguire un test immunologico (es. ELISA) per ricercare la presenza di IgG antiPF4 nei pazienti che risultano a rischio intermedio ed alto (score ≥ 4).

In attesa di conferma del sospetto diagnostico è raccomandata la sospensione della somministrazione dell'eparina e l'inizio di una terapia antitrombotica alternativa.

È inoltre raccomandata l'esecuzione di un test funzionale confermativo.

Tra gli antitrombotici sono utilizzabili:

- argatroban
- bivalirudina (non più disponibile in commercio in Italia)
- danaparoid
- fondaparinux
- i NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban)

La scelta del farmaco da utilizzare tra le classi considerate dovrà tenere conto di elementi quali: caratteristiche del farmaco (disponibilità, costi, possibilità di monitorarne l'attività anticoagulante, emivita, via di somministrazione), fattori legati al paziente (funzionalità renale ed epatica, rischio di sanguinamento, stabilità delle condizioni cliniche) ed esperienza del medico.

In caso di risultato positivo dei test confermativi, la terapia con eparina non potrà essere ripresa, ma dovrà essere proseguita la terapia antitrombotica con un farmaco alternativo.

Tra i farmaci sopra considerati, solo argatroban e danaparoid sono approvati specificamente per l'uso in pazienti con HIT.

In particolare:

- argatroban è indicato per l'"anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale. La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia". Il farmaco è classificato in classe H OSP ed è disponibile come concentrato per soluzione per infusione ev. In base a quanto riportato in RCP la posologia viene aggiustata sulla base dell'aPTT, che deve essere controllato almeno una volta al giorno, con l'obiettivo di mantenerlo nel range desiderato;
- danaparoid è indicato per
 - o "prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT).
 - o trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT".

Il farmaco è disponibile in fiale di soluzione per uso ev o sc ed è classificato in classe H RR ed è disponibile in commercio come Traleusin[®]. La posologia si basa sulla fascia di peso del paziente (< o ≥ 90 kg). Non è richiesto il dosaggio routinario dell'attività anti FX.

Considerazioni della CRF: danaparoid è un farmaco da tempo disponibile per l'uso clinico. In precedenza, era disponibile a base di questo principio attivo con confezionamento analogo (10 fiale da 750 UI) come Orgaran[®], con un'indicazione più ristretta, ovvero: "prevenzione della trombosi venosa profonda e sue possibili complicazioni in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici compresi quelli di chirurgia ortopedica o importanti interventi operatori all'addome o al torace". Orgaran[®] è stato ritirato dal commercio in Italia nel 2014 a seguito di revoca su rinuncia alla commercializzazione da parte della Ditta Aspen.

La registrazione di Traleusin[®] mediante procedura decentrata è avvenuta per l'uso sia nell'ambito della profilassi che trattamento di eventi tromboembolici, indipendentemente dalla chirurgia e limitatamente ai pazienti con anamnesi di HIT o HIT in corso.

² Lo score 4T va da 0 a 8 punti. A determinare il punteggio concorrono le seguenti componenti: grado di trombocitopenia, timing dell'onset rispetto all'inizio della terapia con eparina, presenza o meno di trombosi o altre manifestazioni cliniche, presenza di altre possibili cause di trombocitopenia. Un punteggio compreso tra 0 e 3 punti corrisponde ad una probabilità bassa di HIT (<1%), un punteggio di 4 o 5 ad una probabilità intermedia (circa 10%), un punteggio da 6 a 8 ad una probabilità alta (circa 50%).

La HIT è una condizione rara, anche se la frequenza potrebbe essere sottostimata, tenuto conto delle difficoltà oggettive legate agli strumenti diagnostici disponibili. Infatti, non tutti i Laboratori sono in grado di eseguire i test EIA/ELISA in urgenza, e nessun laboratorio dispone in modo routinario dei test funzionali di conferma. Tale test è previsto nelle indicazioni approvate di argatroban.

Attualmente solo danaparoid è approvato per la profilassi del TEV nei pazienti con anamnesi di HIT; la posologia pro-kg che non necessita di aggiustamenti sulla base dell'attività anti X se non per condizioni cliniche particolari può rappresentare un vantaggio in una popolazione limitata di pazienti che presentano una HIT in corso o hanno una anamnesi di tale evento.

RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DEL PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA DI SACUBITRIL/VALSARTAN.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco recepisce l'aggiornamento del Piano Terapeutico web based AIFA di sacubitril/valsartan per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

In particolare, il Piano Terapeutico è stato aggiornato al fine di prevedere, in Scheda di eleggibilità, l'inserimento della terapia con sacubitril/valsartan dopo aver verificato la mancata o insufficiente risposta ad un trattamento precedente con una delle due glicofine approvate per il trattamento dello scompenso cardiaco.

H01AC08 SOMATROGON – sc, A/NOTA AIFA 39 RRL (prescrizione di Centri ipostaturalismo), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO GENERICO.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco considerato che:

- 1) somatrogon si pone in alternativa ai prodotti a base di GH
- 2) gli studi registrativi ne hanno dimostrato la non inferiorità rispetto a somatropina a DNA ricombinante
- 3) i prodotti a base di somatropina sono disponibili da più tempo per l'uso clinico e presentano quindi un profilo beneficio/rischio meglio caratterizzato,

ha ritenuto di chiedere alla Commissione GH della Regione Emilia-Romagna di definire il posto in terapia di somatrogon rispetto ai prodotti a base di GH attualmente disponibili prima del suo inserimento effettivo in PTR.

La Commissione Regionale GH dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per somatrogon per l'indicazione: “trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita” ha concordato le modalità di utilizzo di somatrogon per il 1° anno d'impiego (si veda il testo nel capitolo motivazioni della CRF) e suggerito di monitorarne l'uso al termine di tale periodo.

La CRF approva la proposta elaborata dalla Commissione regionale GH ed esprime parere favorevole all'inserimento di somatrogon in PTR. Tale farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione da parte di centri autorizzati alla diagnosi e prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'ipostaturalismo), PHT. La prescrizione deve essere accompagnata da PT cartaceo AIFA, secondo i criteri di rimborsabilità stabiliti in nota AIFA 39, (G.U. n. 74 del 28 marzo 2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Somatrogon è formulato in penne preriempite multidose da 24 mg e 60 mg e viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 0,66 mg/kg una volta alla settimana, a differenza degli altri prodotti a base di somatropina che vengono somministrati quotidianamente.

Somatrogon contiene la sequenza aminoacidica del GH ricombinante umano (rhGH) glicosilato e 3 copie del peptide C-terminale (CTP) della gonadotropina corionica umana; la glicosilazione e i domini CTP rendono conto dell'allungamento dell'emivita del farmaco. Legandosi al recettore del GH avvia una cascata di trasduzione del segnale STAT5b e aumenta la concentrazione sierica di IGF-1 che, durante il trattamento

media parzialmente l'effetto clinico. GH e IGF-1 stimolano i cambiamenti metabolici, la crescita lineare e aumentano la velocità di crescita nei pazienti pediatrici con GHD.

Proposta della Commissione GH della Regione Emilia-Romagna

Premessa

In considerazione:

- delle caratteristiche farmacologiche di questo nuovo prodotto,
- delle carenze attualmente presenti sul mercato per i prodotti a base di somatropina finora disponibili e del temporaneo allargamento delle indicazioni d'uso attraverso la legge 648/96,
- della probabile immissione in commercio di ulteriori specialità long-acting a base di GH,

la Commissione regionale GH ritiene opportuno concordare le modalità di utilizzo di somatogon per il 1° anno d'impiego e di monitorarne l'uso al termine di tale periodo.

Modalità di utilizzo

Per il 1° anno di utilizzo la Commissione regionale GH **concorda di applicare preferenzialmente i principali criteri di inclusione/esclusione degli studi registrativi ad una popolazione di età ≥ 3 anni e prepubere (preferenzialmente ≤ 9 anni), nel rispetto dei criteri clinico-auxologici della Nota AIFA 39, utilizzando le dosi previste in scheda tecnica** ovvero «la dose raccomandata è di 0,66 mg/kg di peso corporeo somministrata una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea...omissis...La dose di somatogon può essere aggiustata secondo necessità, in base alla velocità della crescita, alle reazioni avverse, al peso corporeo e alle concentrazioni sieriche del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1). Quando si monitora l'IGF-1, i campioni devono essere sempre prelevati 4 giorni dopo la somministrazione della dose precedente. Gli aggiustamenti della dose devono essere mirati a raggiungere livelli medi di punteggio di deviazione standard (SDS) di IGF-1 nell'intervallo normale, ovvero tra -2 e +2 (preferibilmente vicino a 0 SDS). Nei pazienti le cui concentrazioni sieriche di IGF-1 superano il valore medio di riferimento per età e sesso di oltre 2 punti SDS, la dose di somatogon deve essere ridotta del 15%. In alcuni pazienti può essere necessaria più di una riduzione della dose».

L'utilizzo di dosi o modalità di riduzione della dose differenti è da considerare off label e ne deve seguire le regole.

I principali criteri di inclusione dello studio registrativo di fase III, che si aggiungono ai criteri clinico-auxologici della Nota AIFA 39, sono rappresentati da:

- pazienti non precedentemente trattati con rh-GH
- IGF-1 basale $\geq 1SD$ sotto la media standardizzata per sesso ed età (IGF-1 ≤ -1 SDS)

I principali criteri di esclusione sono rappresentati da:

- pregressa neoplasia o pregressa radio o chemioterapia;
- BMI < -2 SDS standardizzate per sesso ed età;
- nanismo psicosociale, alterazioni cromosomiche (compreso: s. di Turner, sd di Laron, s. di Noonan, s. di Prader-Willi, s. di Silver-Russel, mutazione/delezione del gene SHOX, displasia scheletrica);
- neonati piccoli per età gestazionale (peso e/o altezza alla nascita < -2 SDS);
- cause di crescita ridotta quali celiachia, ipotiroidismo primario o diabete non controllati, rachitismo non carenziale;
- bambini in terapia cronica con corticosteroidi per via inalatoria a dosi > 400 mcg/die di budesonide o equivalente.

La Commissione GH ha proposto che in questo 1° anno di utilizzo le scelte terapeutiche al di fuori dei criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo (es. passaggio da uno dei prodotti a base di GH finora disponibili al somatogon, casi naive con particolari condizioni cliniche associate al deficit di GH) vengano portate in Commissione regionale GH per una condivisione, anche al fine di valutare l'andamento della terapia nel tempo.

Monitoraggio

Come strumento per il monitoraggio si condivide di inserire i pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori di GH (ISS). Con nota regionale PG/2020/0039366 del 20/01/2020 «Impiego del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita per la registrazione dei pazienti in terapia e la redazione del Piano Terapeutico», all'Allegato 2, è stato definito il «Data set minimo di dati proposti dalla Commissione GH

Regione Emilia-Romagna per l'inserimento dei casi nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita» di seguito riepilogato:

Pazienti in età evolutiva

Per un nuovo paziente in terapia con GH al primo inserimento i dati indispensabili sono:

- Dati anagrafici/residenza
- Anamnesi: altezza padre, altezza madre
- Esame obiettivo: statura, peso, curve e centile, tanner
- Diagnosi
- Terapia: farmaco, frequenza/settimana, posologia
- Per i controlli si considerano indispensabili solo i dati obbligatori:
- Esame Obiettivo: statura/peso
- Terapia: farmaco, frequenza/settimana, posologia

Per i pazienti arruolati al trattamento con somatogon devono inoltre essere raccolti i seguenti dati:

- Esami: IGF-1 - valutata al 4° giorno della somministrazione (scheda completa con data, valore, unità di misura, range di riferimento, DS - sia al primo inserimento che nei successivi controlli ogni 3 mesi).

J01MA23 DELAFLOXACINA – ev, H OSP; os, A RNRL (prescrizione dello specialista infettivologo o, in sua assenza, di altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere), PHT; SCHEDA CARTACEA AIFA (per entrambe le vie di somministrazione).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni:

- infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI);
- polmonite acquisita in comunità (CAP)

quando si considera inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni.

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici”.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN: “Trattamento delle infezioni ABSSSI gravi ospedalizzate al momento dell'inizio della terapia, con identificazione batterica al basale (trattamento mirato), esclusivamente nei casi in cui sia considerato inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni, in particolare per ragioni legate a resistenza, sicurezza, allergia o metodo di somministrazione”.

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 delafloxacin esclusivamente per l'indicazione rimborsata SSN nel “trattamento delle infezioni ABSSSI gravi ospedalizzate al momento dell'inizio della terapia, con identificazione batterica al basale (trattamento mirato), esclusivamente nei casi in cui sia considerato inappropriato l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni, in particolare per ragioni legate a resistenza, sicurezza, allergia o metodo di somministrazione”.

La CRF ritiene che, tenuto conto dello spettro di attività di delafloxacin, l'utilizzo clinico più appropriato, nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, sia rappresentato dal trattamento delle ABSSSI con eziologia documentata da MRSA.

L'antibiotico è collocato nel gruppo di principi attivi “watch” della Lista AWaRe dell'OMS (<https://aware.essentialmeds.org/list>).

Il farmaco è classificato in classe H OSP nella formulazione per uso ev e in classe A RNRL PHT nella formulazione in compresse. La prescrizione è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica individuato da CIO e deve avvenire mediante la relativa Scheda cartacea AIFA (G.U. n. 191 del 17 agosto 2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Delafloxacin è un nuovo principio attivo appartenente alla classe dei fluorochinoloni, approvata mediante procedura centralizzata per l'uso “negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni:

- infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI)
- polmonite acquisita in comunità (CAP)

quando si considera inappropriato l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici".

Attualmente solo l'indicazione nel trattamento delle ABSSSI risulta negoziata con la seguente limitazione: trattamento delle infezioni **ABSSSI gravi ospedalizzate** al momento dell'inizio della terapia, con **identificazione batterica al basale (trattamento mirato)**, esclusivamente nei casi in cui sia considerato inappropriato l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni, **in particolare per ragioni legate a resistenza, sicurezza, allergia o metodo di somministrazione**. AIFA ha definito una Scheda cartacea di prescrizione la cui compilazione è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica individuato da CIO.

Il farmaco è disponibile come concentrato per infusione ev in flaconcini contenenti 300 mg di principio attivo e come compresse da 450 mg.

Secondo quanto riportato in RCP, la dose raccomandata è di 300 mg di delafloxacin ogni 12 ore somministrati in 60 minuti mediante infusione endovenosa; il passaggio a delafloxacin 450 mg compresse per via orale ogni 12 ore è possibile a discrezione del medico. La durata totale del trattamento per le ABSSSI è compresa tra 5 e 14 giorni.

Il farmaco è attivo nei confronti di diversi patogeni, sia Gram positivi che Gram negativi. In particolare, tra i patogeni Gram positivi risulta sensibile lo *S. aureus*, inclusi i ceppi meticillino-resistenti (MRSA).

TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) IN PRESENZA DI MUTAZIONE ALK PRECEDENTEMENTE NON TRATTATO CON UN INIBITORE DI ALK

L01ED05 LORLATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialist: oncologo, pneumologo, internista).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non trattati in precedenza con un inibitore di ALK".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per lorlatinib per il "il trattamento di pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK, in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di lorlatinib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Lorlatinib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo, internista). Non è prevista la compilazione del registro di monitoraggio AIFA (G.U. n. 283 del 05 dicembre 2023).

Per la nuova indicazione di lorlatinib non è stato richiesto il requisito di innovatività ad AIFA.

Trattamento: lorlarinib (1°Linea)

Raccomandazione: "Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **lorlatinib deve essere utilizzato**".

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole (fig. 1A, 1B e 2)**

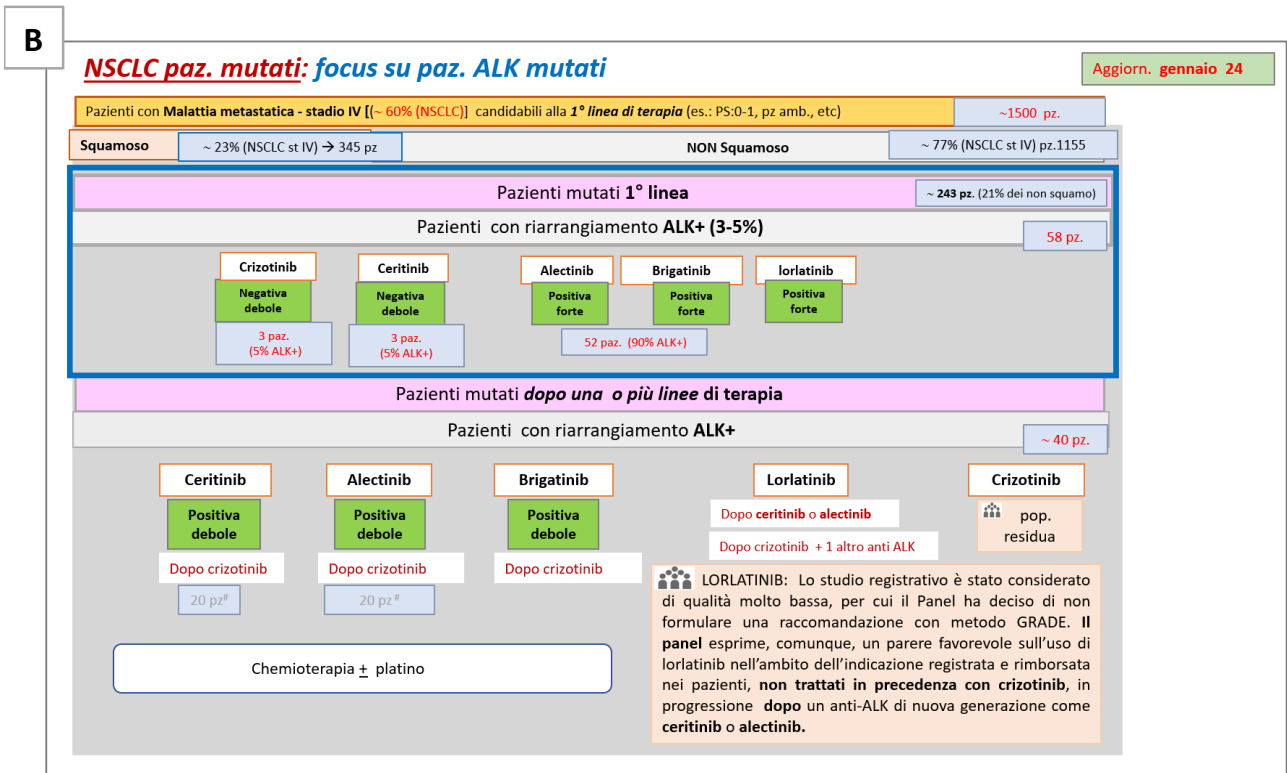
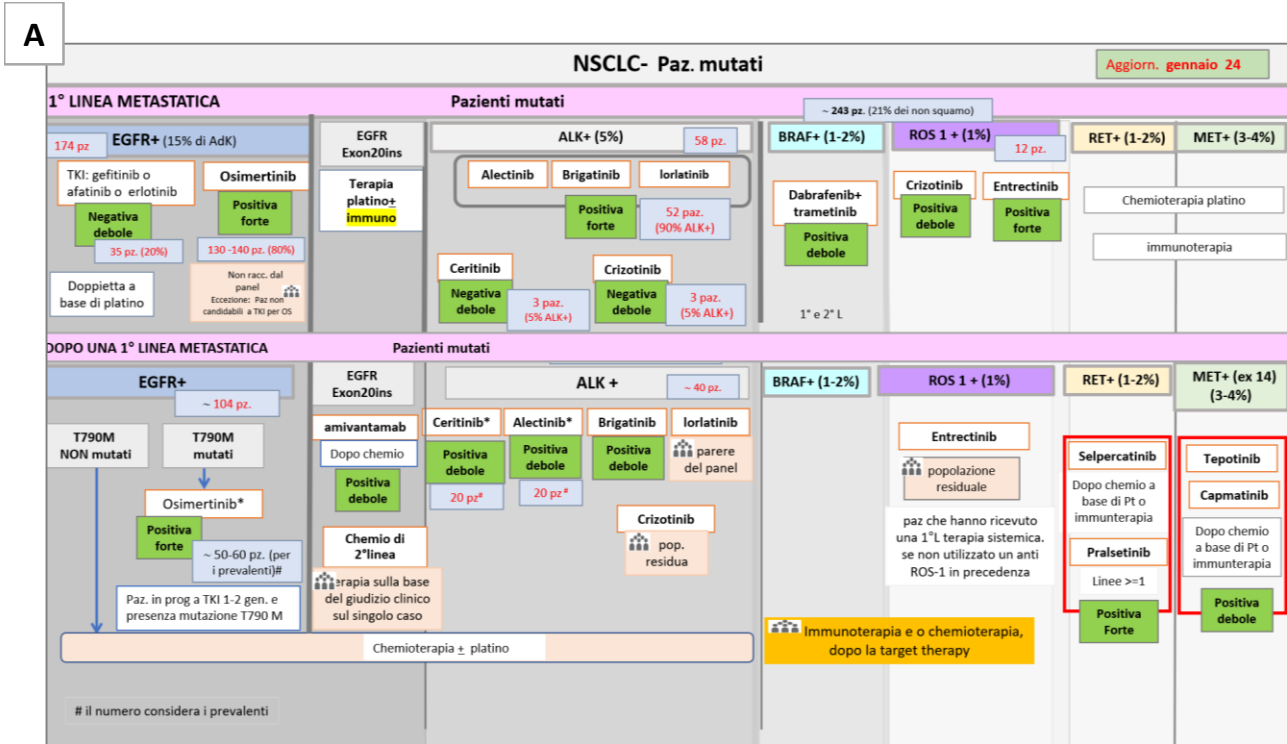


Figura 1

A: Flow chart complessiva per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule, in presenza di mutazioni, 1° e successive linee di terapia. Box rosso: criteri di scelta che tengono in considerazione il costo/opportunità.

B: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule, in presenza di alterazioni di ALK, 1° e successive linee di terapia. In riquadro blue oggetto della raccomandazione.

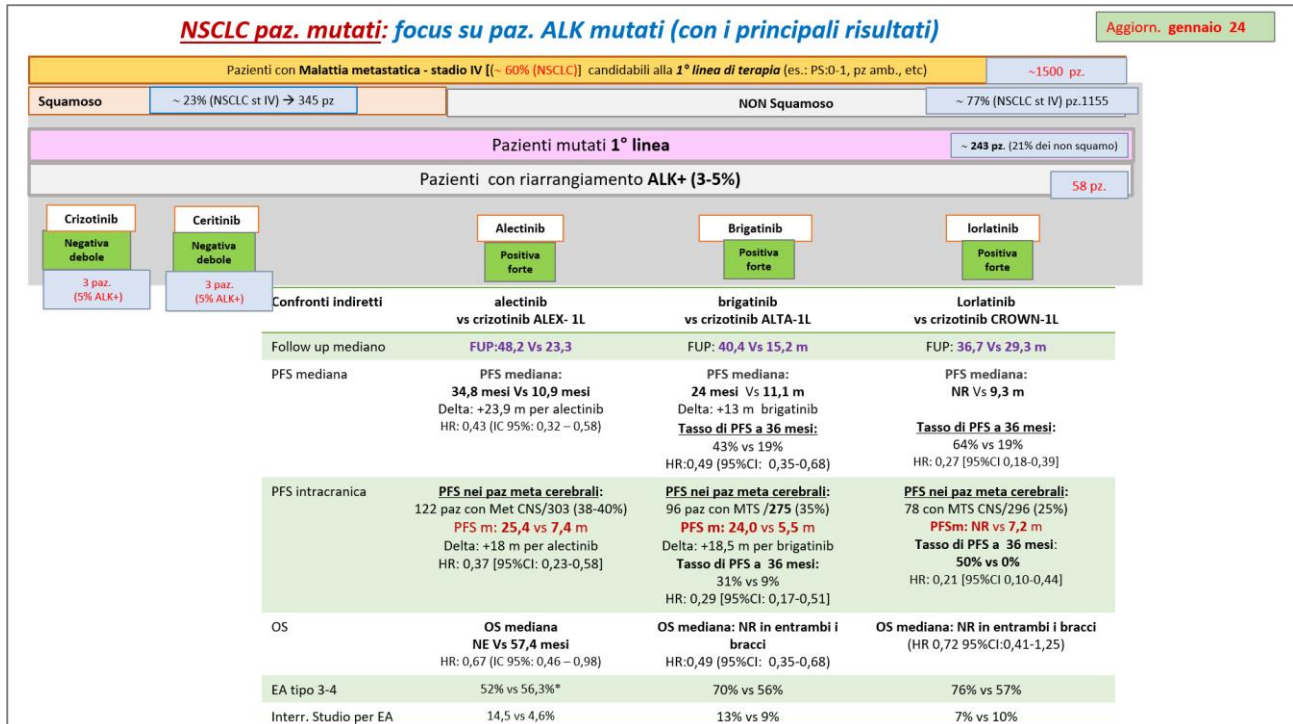


Figura 2: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule, in presenza di alterazioni di ALK, 1° linea di terapia. Focus sui principali risultati dei tre inibitori di ALK di ultima generazione.

Nota del Panel

Alla luce dei dati di efficacia e sicurezza disponibili dallo studio registrativo (CROWN), il Panel sottolinea il vantaggio mostrato dal nuovo TKI-i, lorlatinib, rispetto a crizotinib, in termini di progressione di malattia (PFS) e di risposte a livello intracranico; la maggiore tossicità generale osservata per lorlatinib è accompagnata da una ridotta proporzione di interruzioni dello studio per eventi avversi e da una favorevole valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con lorlatinib rispetto a crizotinib.

In tabella sono riportati i principali dati di confronto indiretto fra i tre inibitori di TKI di ultima generazione sulla base degli studi registrativi (figura 2). In relazione ai profili di efficacia e sicurezza specifica dei tre TKI-inibitori (anti ALK) non è stato possibile applicare il criterio di scelta secondo il costo/opportunità.

ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO O DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA (GEJ) STADIO AVANZATO - HER2-POSITIVO

L01FD04 TRASTUZUMAB DERUXTECAN – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trastuzumab deruxtecan per “il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Trastuzumab deruxtecan è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (G.U. n. 296 del 20 dicembre 2023).

Per l’indicazione in valutazione non è stato richiesto il requisito di innovatività ad AIFA.

Trattamento: trastuzumab deruxtecan

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato, HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab, **trastuzumab deruxtecan 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**.
(Albero non prodotto)

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

L01FF05 ATEZOLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per atezolizumab per “il trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di atezolizumab ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Atezolizumab è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (G.U. n. 167 del 19 luglio 2023).

Con la determina AIFA pubblicata nella G.U. n. 167 del 19 luglio 2023, alla nuova indicazione di atezolizumab è stata riconosciuta l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/59_TECENTRIQ_17438_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: atezolizumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, in stadio IIA, IIB, IIIA, in terapia adiuvante dopo resezione chirurgica completa, che hanno ricevuto chemioterapia contenente platino, che presentano un’espressione di PD-L1 TPS $\geq 50\%$ e che sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, **atezolizumab deve essere utilizzato**”.

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

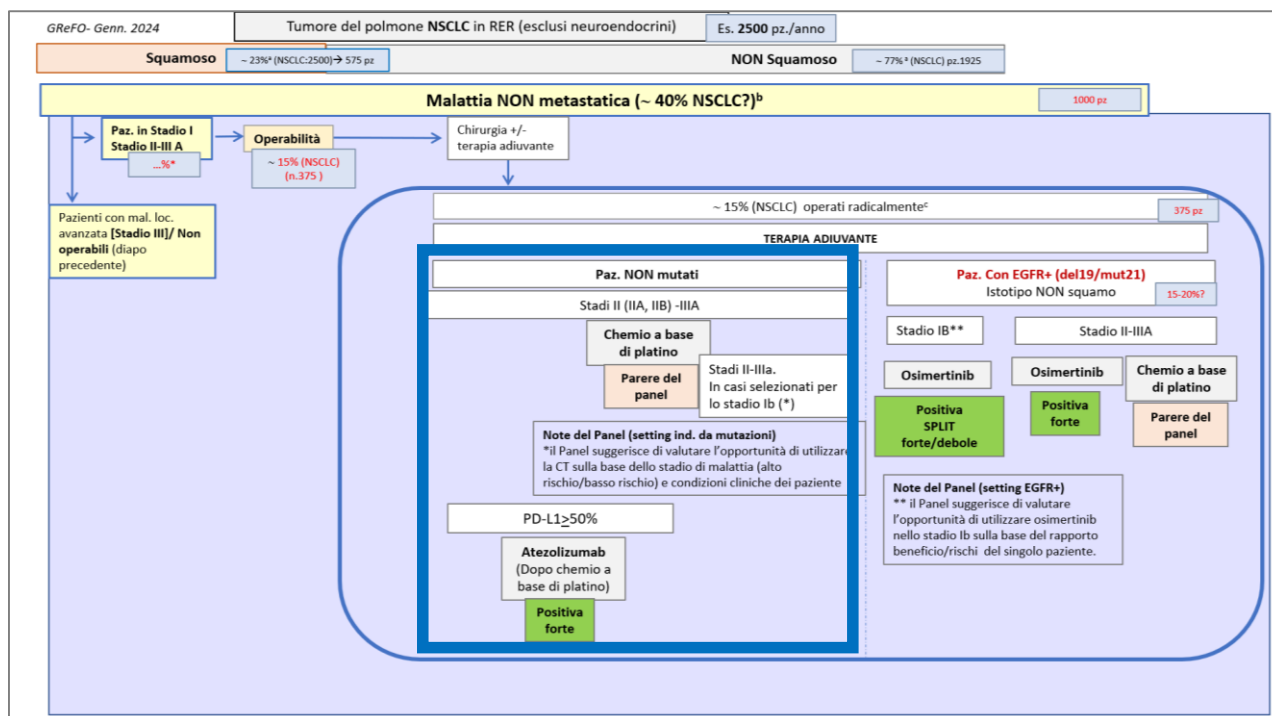


Figura 3: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la terapia adiuvante del tumore polmonare non a piccole cellule. Focus nel setting di pazienti con PD-L1>=50% e in assenza di mutazioni specifiche (cornice blu spessa)

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO: DOPO 2 O PIÙ LINEE DI TERAPIA

L01FX25 MOSUNETUZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti”.

L01XL04 TISAGENLECLEUCEL – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per mosunetuzumab e tisagenlecleucel per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di mosunetuzumab e della nuova indicazione rimborsata di tisagenlecleucel, approvando le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO su tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Sia Mosunetuzumab, sia Tisagenlecleucel sono classificati in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Per nessuno dei due farmaci è stato richiesto il requisito di innovatività.

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO DOPO 2 LINEE DI TERAPIA
Trattamento: mosunetuzumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno due terapie sistemiche precedenti**, **mosunetuzumab** 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: tisagenlecleucel

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno due terapie sistemiche precedenti**, **tisagenlecleucel** 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: Idelalisib

Parere del Panel:

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato con almeno due terapie sistemiche, il Panel concorda che l’utilizzo di idelalisib in monoterapia possa essere considerato residuale (pazienti con malattia recidivata/refrattaria già trattati con oltre 2 linee di terapia e senza controindicazioni epatiche e gastrointestinali, per cui siano esaurite altre opzioni terapeutiche disponibili)”.

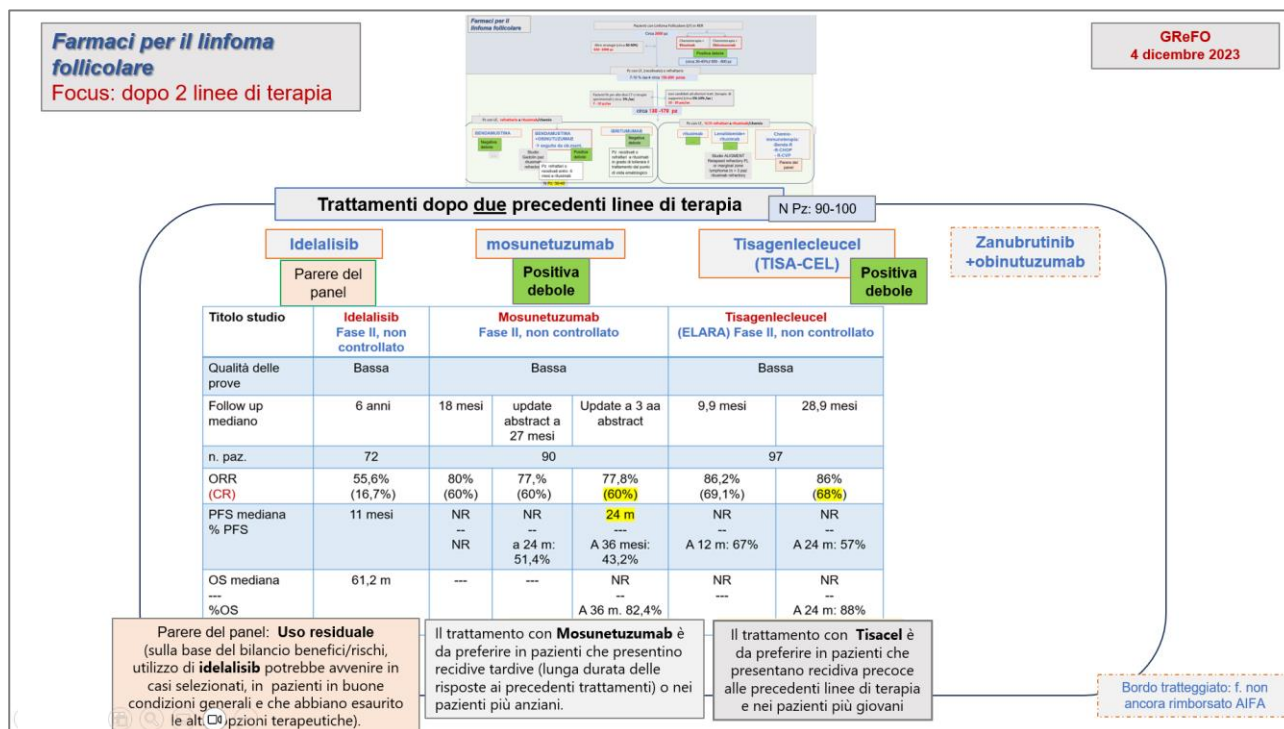


Figura 4: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari, dopo 2 linee di terapia. [bordo tratteggiato: indicazione non ancora negoziata]

Commento del Panel sui Trattamenti per il linfoma follicolare dopo due linee di terapia

Il Panel ha formulato raccomandazioni **positive deboli** sui trattamenti disponibili per i pazienti con linfoma follicolare recidivante/refrattario **dopo almeno due linee di terapia**, concordando sul fatto che le popolazioni candidabili ai due trattamenti, **mosunetuzumab e tisacel**, sono differenti, coerentemente con la popolazione selezionata nei rispettivi studi clinici registrativi. In particolare, il panel ritiene che la scelta possa ricadere preferenzialmente:

- **Mosenutuzumab** per i pazienti più anziani oppure sui pazienti che presentano una lunga durata della risposta ai trattamenti precedenti. I pazienti arruolati nello studio registrativo presentavano un range di età fino ai 90 anni; il 53% era refrattario sia al rituximab che agli agenti alchilanti e il 69% risultava refrattario all'ultima linea di trattamento. Inoltre, il 53% era definito come POD24 (Progression Of Disease entro 24 mesi dall'inizio della terapia iniziale), il 47% dei pazienti inclusi presentava una lunga durata della risposta ai precedenti trattamenti.
- **Tisacel** per i pazienti più giovani e che presentino un breve durata della risposta ai trattamenti precedenti. Nello studio registrativo Elara, l'età media dei pazienti era pari a 57 anni con un range compreso tra 49 e 64 anni. Relativamente ai precedenti trattamenti il 36% aveva ricevuto un autotrapianto, il 71% risultava refrattario sia a rituximab che ad alchilanti e il 78% era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il 63% era definito come POD24, il 37% dei pazienti inclusi presentava una lunga durata della risposta ai precedenti trattamenti. Per rispettare l'eleggibilità definita da AIFA il paziente da avviare a tisacel deve inoltre presentare buone condizioni generali.

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO DOPO ALMENO 3 LINEE DI TERAPIA

L01XL03 AXICABTAGENE CILOLEUCEL – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per axicabtagene ciloleucel per il “trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) recidivante/refrattario dopo tre o più linee di terapia sistemica*” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata di axicabtagene ciloleucel, approvando le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

**di cui 2 comprendenti anti CD-20+ e un agente alchilante”*

Axicabtagene ciloleucel è classificato in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

All’indicazione in oggetto non è stato riconosciuto il requisito dell’innovatività richiesta dalla Ditta. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell’innovatività, pubblicata sul sito di AIFA al link:

[79_YESCARTA_LF_scheda_innovativita_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Trattamento: axicabtagene ciloleucel (axi-cel)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno tre terapie sistemiche precedenti**, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: tisagenlecleucel (tisa-cel)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno tre terapie sistemiche precedenti, tisagen-lecleucel (tisa-cel) 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: mosunetuzumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno tre terapie sistemiche precedenti, mosunetuzumab 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: Idelalisib

Parere del Panel:

Il Panel concorda che l’utilizzo di idelalisib nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato con almeno tre terapie sistemiche possa essere considerato residuale. Il bilancio B/R è sfavorevole e l’utilizzo è limitato a pazienti in buone condizioni che abbiano esaurito le altre opzioni terapeutiche registrate.

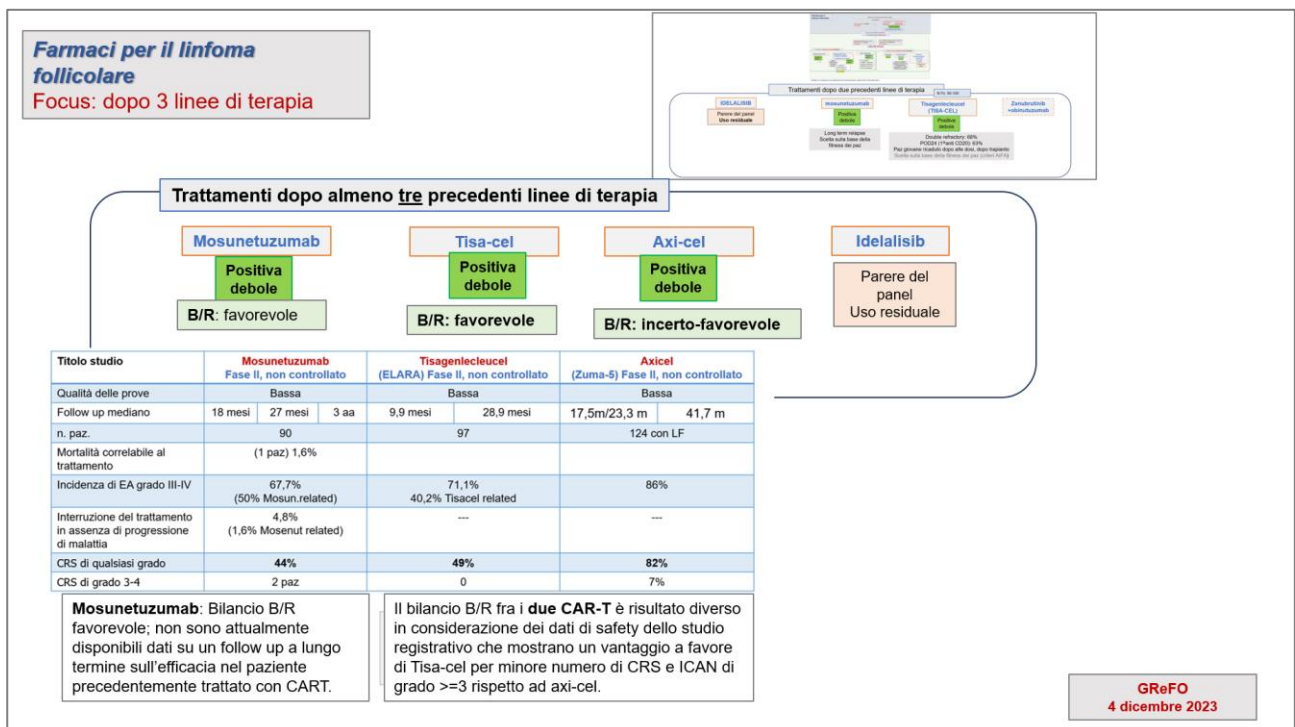


Figura 5: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari, dopo almeno 3 linee di terapia.

Commento del Panel sui trattamenti dopo almeno tre linee di terapia

Sui trattamenti disponibili dopo tre precedenti linee di terapia, il Panel ha formulato, per mosunetuzumab, Axi-cel e Tisa-cel tre raccomandazioni positive deboli, differenziando, alla luce dei dati di safety, il rapporto tra benefici e rischi (B/R) in particolare fra le due CAR-T (vedere fig. 5).

Sulla base delle indicazioni terapeutiche rimborsate e dei precedenti trattamenti effettuati (mosunetuzumab o tisa-cel), esiste la possibilità di utilizzare un CAR-T (Tisa-cel o Axi-cel) o mosunetuzumab in pazienti con LF recidivante o refrattario alla 3^a recidiva (4^o linea).

Attualmente, tuttavia, per i linfomi follicolari non sono disponibili dati sull'efficacia e sul profilo di sicurezza dell'uso in sequenza delle due modalità terapeutiche. In futuro la disponibilità di nuovi dati di efficacia e

sicurezza delle diverse sequenze consentirà di individuare criteri che consentano una migliore scelta per il paziente e di ridefinire la strategia di utilizzo dei CART o di mosunetuzumab già a partire dalla terza linea.

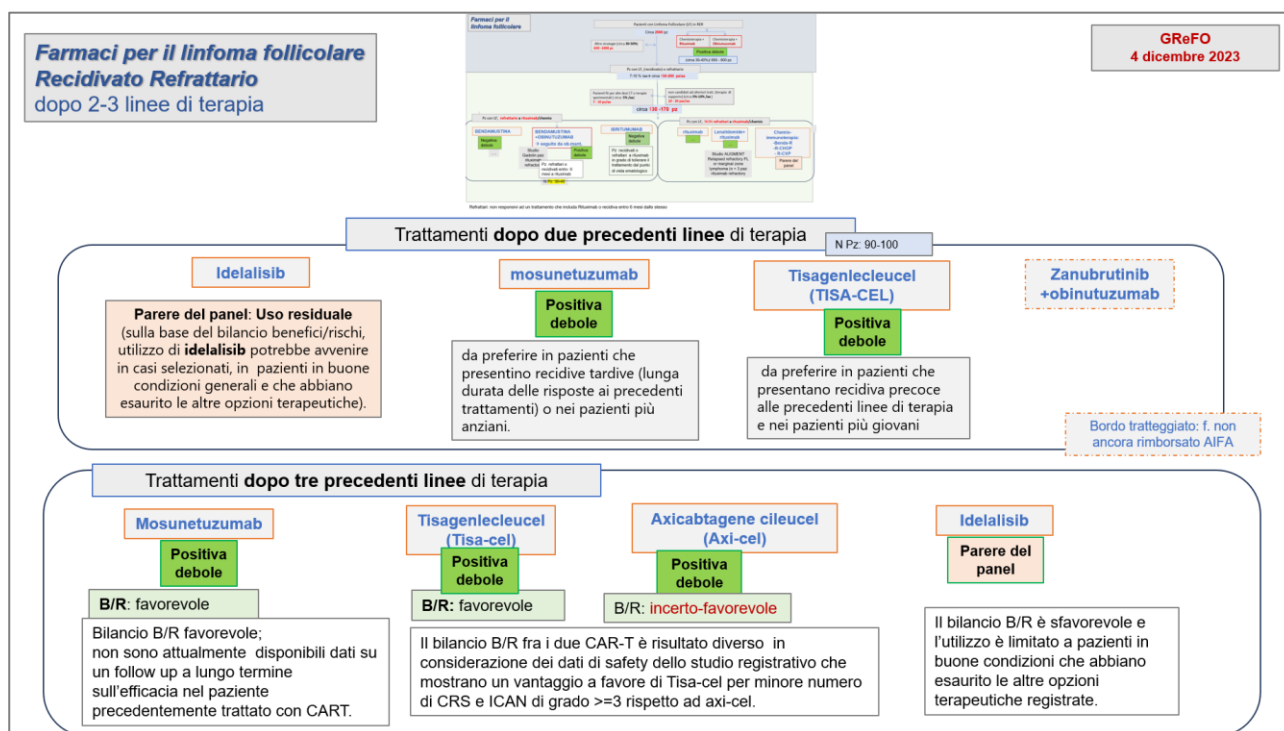


Figura 6: Flow chart complessiva per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari, dopo 2-3 linee di terapia.

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO: DOPO 2 O PIÙ LINEE DI TERAPIA

L01XL06 BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 283 del 04.12.2023 è stata pubblicata la determina di rinegoziazione del medicinale Tecartus® (brexucabtagene autoleucel, con la quale è stata estesa la rimborsabilità del farmaco all'indicazione nel "trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria". Il farmaco è classificato in classe H OSP, con prescrizione mediante Registro web based AIFA. All'estensione delle indicazioni è stata riconosciuta 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.

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/20142/2205301/66_TECARTUS_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Pertanto, 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, la Commissione Regionale del Farmaco decide di inserire l'estensione di indicazioni di brexucabtagene autoleucel in PTR nelle more della elaborazione di raccomandazioni da parte del Panel GRFO.

L04AC18 RISANKIZUMAB – ev, sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un’intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn moderata/grave (HBI HARVEY-BRADSHAW INDEX \geq 8) in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica, in presenza di resistenza, intolleranza o bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per gli immunosoppressori;
 - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale
- in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata (primary failure), hanno perso la risposta (secondary failure) o sono risultati intolleranti/hanno controindicazioni ai farmaci biologici anti-TNF α .

AGGIORNAMENTO DELLA RACCOMANDAZIONE N. 4 CONTENUTA NEL DOCUMENTO PTR N. 324 “TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DI CROHN NELL’ADULTO”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR di risankizumab per l’estensione di indicazione terapeutica “trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un’intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica” e approva l’aggiornamento della Raccomandazione 4 del Documento PTR n. 324 “Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell’adulto” in corso di aggiornamento.

Il farmaco è rimborsato in classe H RRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (gastroenterologo, internista) con Scheda di prescrizione cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (G.U. n. 214 del 13 settembre 2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si riporta di seguito il testo delle raccomandazioni approvate.

Quesito 4

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?
Quali i criteri di scelta tra i farmaci biologici disponibili?
Quali i dati di sicurezza dei farmaci biologici?**

RACCOMANDAZIONE

Il GdL ritiene che la terapia con farmaco biologico debba essere considerata:

◆ nei **pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale;

il farmaco biologico potrà essere associato o meno alla terapia convenzionale (5-ASA e/o steroidi e/o immunosoppressori) in rapporto al quadro clinico o al suo andamento.

In particolare, pur in assenza di interazioni farmacologiche, il GdL raccomanda la sospensione dello steroide e, quando il trattamento con biologico è stabilizzato, di valutare l'opportunità di continuare con la restante terapia convenzionale;

◆ nei **pazienti con MC attiva perianale semplice recidivante o complessa** in presenza di mancata risposta a terapia chirurgica ed antibiotica.

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

◇ **adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC,** indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- solo infliximab ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella MC attiva fistolizzante ed è l'unico anti-TNF α registrato per l'uso in questa condizione,
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;
- le formulazioni di infliximab e vedolizumab per somministrazione sottocutanea possono essere considerate nei pazienti con risposta clinica stabile dopo l'infusione di almeno due dosi per via endovenosa.

◇ **l'uso di vedolizumab, ustekinumab e risankizumab come prima linea biologica** può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati da AIFA (**intolleranza/controindicazioni agli anti-TNF α**) e in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta fra i tre dovrà considerare la presenza di comorbidità (es. psoriasi a placche per ustekinumab e risankizumab e artrite psoriasica per risankizumab).

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri)
- e**
- con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere riservata nella scelta della strategia terapeutica con farmaci biologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con comorbidità anche sulla base della scheda tecnica.

Il GdL infine concorda che l'uso di un farmaco biologico come prima terapia farmacologica (approccio *top-down*) debba essere riservato a casi altamente selezionati di MC attiva in presenza di almeno un fattore suggestivo di andamento aggressivo e invalidante della malattia. Tale approccio terapeutico, si configura *off-label* e come tale va gestita la richiesta del farmaco.

L04AF02 BARICITINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: trattamento della dermatite atopica da moderata a severa nei pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento in combinazione con i corticosteroidi topici della dermatite atopica severa (punteggio EASI ≥ 24) in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica:

- se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): in caso di fallimento del trattamento con ciclosporina.
- se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell’indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’alopecia areata severa nei pazienti adulti”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di pazienti adulti con alopecia areata severa (punteggio SALT ≥ 50) che sono candidati alla terapia sistemica e che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti alle opzioni terapeutiche alternative o per i quali le opzioni terapeutiche alternative non sono appropriate”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 346 “SCHEDA REGIONALE DI PRESCRIZIONE DI BARICITINIB NEL TRATTAMENTO DELL’ALOPECIA AREATA”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco esprime parere favorevole all’inserimento in PTR di baricitinib per il trattamento:

- della DA da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica. L’utilizzo del farmaco dovrà avvenire in accordo con le considerazioni contenute nel Documento di indirizzo regionale n 340: “I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori” elaborato dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci in biologici in dermatologia. Baricitinib è classificato in classe H/RNRL prescrivibile da parte di Centri ospedalieri o di specialista: dermatologo e compilazione della Scheda cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (G.U. n. 157 del 7 luglio 2023).
- dell’alopecia areata. La Commissione Regionale del Farmaco ha approvato la proposta di integrazione della Scheda di prescrizione cartacea che meglio specifica i criteri di rimborsabilità stabiliti da AIFA per baricitinib (Documento PTR n. 346* “Scheda regionale di prescrizione di baricitinib nel trattamento dell’alopecia areata”).

L04AH01 SIROLIMUS – os, A RNR, PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per sirolimus nel “trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi sporadica con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione”, ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’estensione delle indicazioni in PTR.

Il farmaco è classificato in classe A RNR PHT (G.U. n. 46 del 23 febbraio 2023).

Poiché la linfangioleiomiomatosi rientra tra le malattie rare per le quali sono individuati Centri regionali per la diagnosi, trattamento e follow up, la CRF ritiene che la prescrizione di sirolimus per tale indicazione debba essere riservata ai Centri individuati nell’ambito della Rete dei Centri per le malattie rare della Regione Emilia-Romagna.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia polmonare cistica rara, progressiva e spesso fatale, che colpisce prevalentemente donne giovani in età fertile.

Il decorso clinico è caratterizzato dalla progressiva perdita di funzionalità polmonare, con conseguenti intolleranza all'esercizio e disabilità.

La prevalenza stimata è pari a 3-8 donne/1.000.000 affette da LAM non ereditaria o LAM sporadica (S-LAM) (15.000-23.000 donne a livello globale).

Inoltre, circa il 30-40% delle donne affette da sclerosi tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) hanno modificazioni cistiche polmonari coerenti con la LAM, (TSC-LAM).

La progressione e la gravità della malattia sono estremamente variabili. Il principale fattore in grado di predire la prognosi è il tasso di declino della funzionalità polmonare nella LAM sporadica (S-LAM), che in genere è caratterizzata da una gravità maggiore rispetto alla TSC-LAM.

In genere la malattia conduce a morte o trapianto di polmone entro 10-15 anni dalla diagnosi.

Il trattamento si basa sull'utilizzo di farmaci sintomatici (es. bencodilatatori); nelle pazienti che sviluppano pneumotorace (descritto in quasi la metà delle pazienti), viene effettuata una pleurodesi (chimica o chirurgica). Il trapianto di polmone resta l'unica opzione per i casi più gravi.

La LAM è causata da mutazioni nei geni TSC1 o TSC2 che codificano per le proteine amartina e tuberina nella via di segnalazione Akt/mTOR, che sono fondamentali per il controllo della crescita, della sopravvivenza e della motilità cellulare.

La carenza o la disfunzione dell'amartina o della tuberina determinano l'attivazione costitutiva della chinasi mTOR e della chinasi S6(S6K), e si associano ad una proliferazione cellulare inappropriata.

Sirolimus è un inibitore della via mTOR-attivata.

Secondo quanto riportato in RCP, il trattamento con il farmaco deve essere iniziato e continuato sotto la guida di uno specialista appropriatamente qualificato, alla dose iniziale di 2 mg/die.

Le concentrazioni minime di sirolimus nel sangue intero devono essere misurate in 10-20 giorni, con aggiustamento del dosaggio per mantenere le concentrazioni tra 5 e 15 ng/ml.

Una volta aggiustata la dose di mantenimento, i pazienti devono continuare con la nuova dose di mantenimento per almeno 7-14 giorni prima di un ulteriore aggiustamento della dose con monitoraggio della concentrazione. Una volta raggiunta una dose stabile, il monitoraggio terapeutico del farmaco deve essere eseguito almeno ogni 3 mesi.

L'RCP riporta, inoltre, che non sono attualmente disponibili dati da studi controllati per un trattamento della S-LAM per periodi superiori ad un anno; pertanto, "il beneficio del trattamento deve essere rivalutato in caso di uso a lungo termine".

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO: PRECEDENTEMENTE TRATTATO, NON REFRATTARIO A RITUXIMAB

L04AX04 LENALIDOMIDE – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, internista).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione con rituximab (anticorpo anti-CD20) è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per lenalidomide in associazione a rituximab per il "il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato." ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di lenalidomide ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO per tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Con determina AIFA del 17 febbraio 2021, pubblicata in GU n. 43 del 20 febbraio 2021 alla combinazione lenalidomide e rituximab nei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato, non refrattario a rituximab era stata riconosciuta da AIFA l'innovatività condizionata sulla base di un

bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività: [114 Revlimid scheda innovatività GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Lenalidomide è classificata in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (Oncologo, ematologo, internista), rituximab è classificato in classe H-OSP. Non è prevista la compilazione del Registro web based AIFA.

Trattamento: lenalidomide in associazione a rituximab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato, non refrattario a rituximab, l'associazione di lenalidomide e rituximab **deve/potrebbe** essere utilizzata”.

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

Trattamento: rituximab in monoterapia

Parere del Panel: “Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato ma non refrattario a rituximab, il Panel concorda che l'utilizzo di rituximab in monoterapia possa essere considerato residuale”.

Trattamento: chemio-immunoterapia

Parere del Panel: “Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato ma non refrattario a rituximab, il Panel concorda che l'utilizzo della chemio immunoterapia possa essere considerata residuale; nella pratica clinica è attualmente limitato ai casi di prima recidiva precoce in giovani in cui si vuole consolidare la risposta con ASCT.”

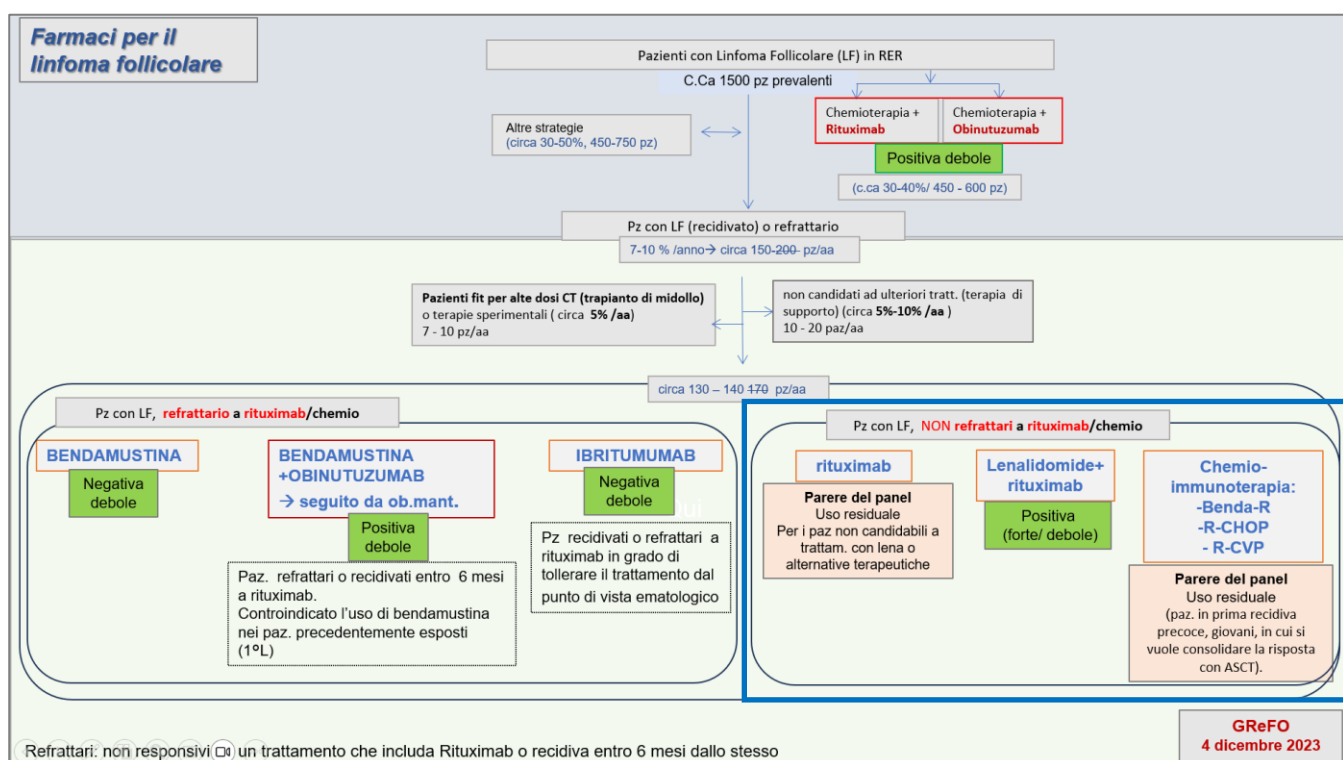


Figura 7: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari. Focus sui trattamenti disponibili nei pazienti non refrattari a rituximab e chemioterapia. (cornice blu).

AGGIORNAMENTO RELATIVO ALLE MODALITÀ DI EROGAZIONE DEL MEDICINALE CENOBAMATO (N03AX25).**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- delle valutazioni espresse nella riunione del 17 novembre 2022 in occasione dell'inserimento di cenobamato in PTR, integralmente riportate nella Determina n. 1440 del 26 gennaio 2023 di aggiornamento del Prontuario, in particolare per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza del farmaco, a cui era conseguita la sua collocazione in esclusiva erogazione diretta in modo da consentire un monitoraggio più stretto dei pazienti, anche tenuto conto della allora recente disponibilità del farmaco per l'uso clinico;
- della esperienza di impiego maturata dagli specialisti neurologi che trattano le epilessie nella Regione Emilia-Romagna;
- della richiesta avanzata dagli specialisti neurologi di migliorare l'accessibilità del farmaco ai pazienti con difficoltà logistico-organizzative (es. distanza dai punti di distribuzione diretta delle Aziende sanitarie, impossibilità a guidare);
- del fatto che non sono emerse nuove criticità relative alla sicurezza di cenobamato;
- del regime di fornitura mediante prescrizione ripetibile limitativa (RRL) del farmaco, individuato in fase di negoziazione, in base al quale la prima prescrizione ed i successivi rinnovi possono avvenire esclusivamente da parte dei Centri ospedalieri o degli specialisti neurologi che operano in regime SSN;
- della casistica e numerosità dei pazienti attualmente in trattamento con cenobamato nella Regione Emilia-Romagna

ritiene che:

- ai fini di assicurare un monitoraggio puntuale durante la fase di titolazione della dose del farmaco, debba essere previsto, obbligatoriamente, il mantenimento in carico alla distribuzione diretta delle Aziende sanitarie di tutti i pazienti che iniziano il trattamento con il farmaco;
- a livello delle singole Aziende sanitarie debbano essere individuate le modalità attuative più idonee, in coerenza con i percorsi in essere, per garantire in modo puntuale la fornitura del farmaco ai pazienti in mantenimento che presentano oggettive difficoltà a recarsi presso i punti di distribuzione diretta per ritirarlo.

La CRF dà mandato alla Segreteria scientifica di condividere le decisioni assunte con gli specialisti ed i Servizi/Dipartimenti farmaceutici delle Aziende sanitarie ai fini di poterle renderle pienamente operative.

N05AX16 BREXPIRAZOLO – os, A RR, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della schizofrenia negli adulti”.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 336 “ANTIPSIKOTICI NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA IN PAZIENTI ADULTI. DOCUMENTO DI CONFRONTO”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato:

- le prove di efficacia disponibili per brexpiprazolo nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti (si veda il verbale della riunione della CRF del 12.10.2023, https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_12-ottobre-2023-da-pubblicare.pdf);
- i dati attualmente disponibili relativamente al profilo di sicurezza del farmaco, che sembrano indicare che brexpiprazolo si associ ad un rischio basso di alcuni eventi avversi clinicamente rilevanti ai fini del mantenimento sul lungo termine della terapia nei pazienti con schizofrenia, quali: effetti sulla conduzione cardiaca (in particolare, prolungamento del tratto QT), discinesie, sindrome metabolica, effetti anticolinergici ed endocrinologici e tenuto conto:
 - delle raccomandazioni contenute nelle principali LG di riferimento per il trattamento delle patologie di ambito psichiatrico (The Maudsley - Prescribing Guidelines in Psychiatry) che collocano brexpiprazolo nell’ambito degli antipsicotici tra cui scegliere in caso di switch da un primo trattamento per motivi di tollerabilità e in particolare tra gli antipsicotici da considerare nei pazienti con fibrillazione atriale persistente o parossistica, perchè sembra associarsi a minori effetti sull’allungamento del QT;
 - delle considerazioni espresse rispetto ai farmaci antipsicotici nel trattamento della schizofrenia, riportate nel Documento PTR n. 336 “Antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti. Documento di confronto”. In particolare, nel Documento sono state condivise le seguenti raccomandazioni:
 - a. nel paziente che manifesta un primo episodio acuto di schizofrenia
Le principali LG, raccomandano di scegliere un farmaco antipsicotico (AP) nell’ambito dell’approccio multimodale al paziente con schizofrenia, senza indicare una scelta preferenziale. La CRF ritiene che ove non esistano le condizioni cliniche/organizzative per preferire un AP rispetto ad un altro, dovrebbe essere considerato anche il costo della terapia.
 - b. nel paziente che manifesta un episodio di riacutizzazione nell’ambito della schizofrenia
La CRF sulla base delle raccomandazioni delle LG concorda sull’importanza di individuare per ogni paziente il trattamento che garantisce la migliore compliance e tollerabilità.

ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di brexpiprazolo, come ulteriore opzione per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti.

E’ aggiornato di conseguenza il Documento PTR n. 336* “Antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti. Documento di confronto”.

AGGIORNAMENTO RELATIVO ALLE MODALITÀ DI EROGAZIONE DEL MEDICINALE MIDAZOLAM TRANSMUCOSALE ORALE (N05CD08) A SEGUITO DELL'ABOLIZIONE DELLA NOTA AIFA 93 E DELLA ISTITUZIONE DEL PIANO CARTACEO AIFA PER LA PRESCRIZIONE.

DECISIONE DELLA CRF

Con le Determinazioni n. 507/2023 del 19 dicembre 2023 e 762/2023 del 18 dicembre 2023 (G.U. n. 9 del 12 gennaio 2024) AIFA ha:

- abolito la Nota AIFA 93;
- definito il nuovo Piano terapeutico cartaceo per la prescrizione del midazolam oromucosale (Buccolam®) in regime SSN per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate, sia nell'ambito delle indicazioni previste in RCP che delle indicazioni rimborsate sulla base della Legge 648/96;
- rinegoziato il prezzo di cessione al SSN del farmaco.

Buccolam® è, pertanto, classificato in classe A RRL ed ai fini della prescrizione a carico SSN è prevista la compilazione del Piano terapeutico cartaceo AIFA da parte di medici specialisti in neuropsichiatria infantile, neurologia e pediatria che operano in regime SSN.

La CRF tenuto conto:

- delle indicazioni approvate del farmaco;
- di quanto previsto nell'RCP ai punti 04.1 Indicazioni terapeutiche, 04.2 Posologia e modo di somministrazione e 04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego con particolare riferimento al fatto che:
 - I. è previsto l'utilizzo "solo da genitori/persone che prestano assistenza in pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia",
 - II. "per i bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi il trattamento deve essere eseguito in contesto ospedaliero, in cui sia possibile il monitoraggio e siano disponibili presidi per la rianimazione",
 - III. "chi presta assistenza al paziente deve somministrare solo una singola dose di midazolam,
 - IV. se la crisi non cessa entro 10 minuti dalla somministrazione di midazolam, deve essere richiesta assistenza medica d'emergenza e la siringa vuota deve essere consegnata all'operatore sanitario, per fornire informazioni sulla dose ricevuta dal paziente",
 - V. "quando le crisi si ripresentano dopo una risposta iniziale, una seconda dose o una dose ripetuta non deve essere somministrata senza consultare prima il medico"
- del fatto che la specialità Buccolam® è disponibile in confezioni che, indipendentemente dal dosaggio, contengono 4 siringhe monodose;
- del fatto che il Piano terapeutico definito da AIFA presenta una durata temporale massima di 12 mesi, mentre non è indicato alcun limite alle confezioni da dispensare

e considerata la necessità di assicurare un uso appropriato e sicuro del farmaco, la CRF, nel recepire le modifiche sopra riportate alla rimborsabilità di midazolam oromucosale, ritiene che la sua erogazione debba avvenire mediante la distribuzione diretta da parte delle Aziende sanitarie.

S01LA04 RANIBIZUMAB BIOSIMILARE (XIMLUCI®) – ivtr, H/98 OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti per: il trattamento:**

- della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD);
- della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME);
- della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale);
- della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del biosimilare di ranibizumab (Ximluci®). Il farmaco è rimborsato SSN in classe H OSP con nota AIFA 98 e può essere prescritto da parte delle UU.OO. di Oculistica attraverso la Scheda web based AIFA multifarmaco per la prescrizione degli antiVEGF intravitreali, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ximluci® è il primo biosimilare di Lucentis®, è disponibile in commercio dal 15 gennaio 2024 come soluzione iniettabile in flaconcini da 0,23ml (10mg/ml).

Ximluci® presenta indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Lucentis®) e identici eccipienti.

È stato approvato da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC).

Come per ogni prodotto biosimilare anche per Ximluci® l’autorizzazione di EMA è avvenuta dopo una valutazione della qualità, dell’efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali: *Guideline on similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev 1); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014); in accordo alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali (Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), applicando l’esercizio di comparabilità.*

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini regolativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco, multicentrico della durata di 52 settimane che ha confrontato Ximluci® con Lucentis® su un’ipotesi di equivalenza (*Studio XPLORE- Loewenstein A Ophthalmology Retina 2023*)

Lo studio ha arruolato 582 pazienti di età ≥ 50 anni, con una lesione attiva di neovascolarizzazione coroidale (CNV) subfoveale, di nuova diagnosi, secondaria a nAMD (*Neovascular Age-Related Macular Degeneration*). La CNV attiva doveva essere documentata dalla presenza di perdite rilevati alla fluorangiografia e fluido intraretinico o sottoretinico osservato all'OCT (Tomografia Ottica Computerizzata).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) in due gruppi di trattamento a ricevere una iniezione intravitreale da 0.5 mg (paria a 0.05 ml di una fiala da 10 mg/ml) ogni 4 settimane di XSB-001 (Ximluci ex Xbrane Biopharma) o dell’*originator* ranibizumab (Lucentis, Roche/Genentech)

L’esito primario valutato all’8° settimana era la variazione dal baseline nel BCVA (*Best Corrected Visual Acuity*) misurata in lettere ETDRS (margine predefinito di equivalenza: $\pm 3,5$ lettere ETDRS).

Al baseline l’età media dei pazienti era di 74 anni e la BCVA di 61,5 lettere (ETDRS). Dopo 8 settimane, Ximluci® ha dimostrato l’equivalenza rispetto all’*originator* (Lucentis®) considerato che il primo ha migliorato la BCVA di 4,57 lettere rispetto a 6,37 lettere ottenute con l’*originator* (diff. -1,79 lettere; IC95% da -3,14 a -0,45 i cui margini sono all’interno dell’intervallo predefinito di equivalenza da +3,5 a -3,5 lettere ETDRS).

Infine, il CHMP di EMA ha rilevato che il profilo di sicurezza di Ximluci® è coerente con quello noto per l’*originator* ed ha dichiarato che i dati presentati soddisfano e supportano la richiesta di biosimilarità di XSB-001 con l’*originator* EU.

V03AB15 NALOXONE – ev, sc, i.m., nas, C RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA:

ev, sc, i.m.: “Antidoto nel trattamento delle intossicazioni acute da analgesici narcotici”.

nas: “terapia di emergenza per sovradosaggio noto o presunto di oppioidi, manifestato da depressione respiratoria e/o del sistema nervoso centrale, sia in contesto assistenziale che al di fuori di esso. E’ indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 14 anni. Non è sostitutivo delle cure mediche di emergenza”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento di naloxone in PTR in entrambe le formulazioni disponibili (fiale per uso i.m., e.v. e s.c. e spray nasale) per l’uso come terapia di emergenza per il sovradosaggio noto o presunto di oppioidi.

La CRF, tenuto conto del parere formulato dai Direttori dei SerDP e dal Coordinamento Unità di Strada (UdS), ritiene che lo spray nasale di naloxone possa essere reso disponibile, nell’ambito di una strategia complessiva della gestione delle dipendenze da oppioidi, e nell’ottica di mettere a disposizione una formulazione che faciliti l’assistenza in emergenza anche da parte di personale non-sanitario a soggetti che presentano segni e/o sintomi di una possibile overdose da oppioidi, nei seguenti ambiti:

- sui mezzi delle unità di strada dove il personale è prevalentemente educativo;
- in carcere, come primo soccorso nelle infermerie e nelle guardiole della custodia;
- nelle strutture residenziali e semiresidenziali che ospitano persone con “dipendenze” (Comunità Terapeutiche e Centri Diurni).

In tali ambiti il naloxone spray dovrà essere a disposizione esclusivamente dei professionisti e non potrà essere distribuito agli utenti.

In linea con la pratica attuale, gli operatori continueranno ad avere a disposizione il naloxone parenterale e lo stesso continuerà ad essere distribuito agli utenti.

La CRF ritiene che debba essere assicurata la necessaria formazione periodica al personale sanitario e non sanitario volta ad assicurare un utilizzo appropriato di entrambe le formulazioni, nel rispetto ed in coerenza con quanto previsto nell’RCP dei farmaci a base di naloxone.

Ritiene, inoltre, necessario programmare un monitoraggio annuale dei consumi, per entrambe le formulazioni.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Naloxone è un antagonista degli oppioidi, utilizzato fin dagli anni ’70 per il reversal rapido della depressione respiratoria secondaria ad overdose. Trova, pertanto, indicazione come farmaco di emergenza, in attesa dell’arrivo dell’assistenza medica che deve comunque essere richiesta.

È inserito nella Lista dei farmaci essenziali dal WHO ed è ricompreso tra gli antidoti e collocato nella Tabella 2 della Farmacopea Ufficiale.

Al fine di ridurre la mortalità associata ad overdose, da molto tempo, numerosi Paesi hanno introdotto politiche volte a favorire un’ampia disponibilità del farmaco tra le persone con dipendenza da oppioidi, i loro familiari ed il personale non medico che si trova potenzialmente nelle condizioni di prestare soccorso a queste persone per motivi professionali prevedendo una adeguata formazione sull’utilizzo del farmaco (secondo una strategia nota con il nome di “take home naloxone”).

Le Linee Guida di riferimento per il trattamento delle dipendenze da oppioidi (ASAM del 2020), raccomandano che ai pazienti/loro familiari/altre persone che possono essere coinvolte nell’assistenza vengano garantiti kit di naloxone o una prescrizione del farmaco e che la formazione prescritta sia adeguata rispetto al suo utilizzo nel trattamento dell’overdose.

Per molto tempo il farmaco è stato disponibile in commercio solamente come formulazione iniettabile.

Poiché non sempre tale via di somministrazione risulta facilmente utilizzabile da parte del personale non sanitario, sono state descritte in letteratura varie esperienze di utilizzo della soluzione parenterale per somministrazione intranasale.

Più recentemente per superare tale problematica è stata sviluppata, approvata e commercializzata una formulazione ad hoc in spray nasale, in confezione da 2 flaconi nebulizzatori monodose.

L'RCP dello spray nasale sottolinea che naloxone spray:

- "deve essere reso disponibile solo dopo aver stabilito l'idoneità e la competenza di una persona per la somministrazione di naloxone nelle circostanze appropriate. Il paziente o qualsiasi altra persona che potrebbe trovarsi nella condizione di dover somministrare questo prodotto deve essere istruito sull'uso corretto di tale farmaco e dell'importanza di richiedere assistenza medica".
- "non è sostitutivo delle cure mediche di emergenza e può essere somministrato al posto dell'iniezione endovenosa (EV) quando l'accesso EV non è immediatamente disponibile".

V03AF09 GLUCARPIDASE – ev, H OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "per ridurre concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per glucarpidase per ridurre le concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Il farmaco è classificato in classe H OSP, la prescrizione è riservata ai centri ospedalieri o ad essi assimilabili (G.U. n. 281 del 01 dicembre 2023) e viene conservato presso il Centro Antiveneni di Ferrara.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Metotrexato (MTX) è un inibitore della diidrofoloreduttasi (DHFR), enzima che converte l'acido folico nei suoi cofattori ridotti, necessari per la sintesi del DNA. Questo spiega i suoi effetti tossici, prevalentemente a carico di midollo osseo, fegato, intestino, mucose.

Le sue prime indicazioni d'uso sono state in ambito oncologico dove tutt'ora viene utilizzato, anche se non frequentemente, somministrato in bolo ad alte dosi (> 100 mg/m² - abitualmente > 1 g/m²) per il trattamento di alcune neoplasie, tra cui la leucemia, l'osteosarcoma ed altri tumori solidi. Attualmente l'uso più frequente del MTX è in ambito reumatologico (artrite reumatoide ed artrite psoriasica) e dermatologico (psoriasi cutanea) dove il farmaco viene utilizzato con altre modalità: somministrazione cronica, settimanale, a basse dosi (10-25 mg/sett, corrispondenti circa a 5-15 mg/m²) seguita dall'assunzione di basse dosi di acido folico. Il MTX viene eliminato per via renale, dove, in considerazione dell'ambiente acido, precipita sotto forma di cristalli nei tubuli renali causando una nefropatia che può esitare in insufficienza renale; per evitare che ciò accada è necessaria alcalinizzare le urine ed una opportuna idratazione del paziente. Inoltre, per prevenire i suoi gravissimi effetti tossici sistemici tra cui l'aplasia midollare, l'epatite fulminante e la mucosite grave è necessario associare la sua somministrazione con acido folinico metabolita attivo dell'acido folico e che non richiede quindi l'attività della DHFR (terapia di "salvataggio").

Glucarpidase (GCP) è un enzima originariamente isolato dallo *Pseudomonas* sp. RS-16, clonato e prodotto nel ceppo RV308 di *Escherichia coli* K12 con la metodica del DNA ricombinante. Quando somministrato per via endovenosa in pazienti con livelli sierici di MTX tossici idrolizza rapidamente la quota extracellulare di MTX ed il suo metabolita attivo (7-OH MTX) nelle sue forme inattive: glutammato, acido diaminometilpteroico (DAMPA) e 7-OH DAMPA, che sono metabolizzati dal fegato. È una molecola grande, che non supera la membrana cellulare e la barriera ematoencefalica per cui, pur riducendo marcatamente la concentrazione del MTX sierico, non ne inibisce l'effetto antineoplastico intracellulare. Poiché degrada anche l'acido folinico non può essere utilizzato contemporaneamente ad esso nella terapia di "salvataggio".

Si tratta quindi di un farmaco che non può essere utilizzato per trattare le complicanze tossiche del MTX a livello intracellulare, ma solo per consentirne l'eliminazione, in particolare in caso di insufficienza renale.

I documenti PTR n. 336 e 346* sono agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

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

L01EX22 SELPERCATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo).

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “come monoterapia nel trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con:

- cancro della tiroide avanzato RET fusione-positivo che sono refrattari allo iodio radioattivo (se lo iodio radioattivo è appropriato)
- cancro midollare della tiroide (medullary thyroid cancer, MTC) avanzato con mutazione di RET”.

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN:

- “come monoterapia per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con cancro midollare della tiroide (MTC) avanzato con mutazione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib”;
- “come monoterapia nel trattamento di adulti con cancro della tiroide avanzato RET fusione positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con sorafenib e/o lenvatinib”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 185 del 9 agosto 2022 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di selpercatinib per l'uso nelle due indicazioni per il trattamento del tumore della tiroide:

- “in monoterapia per il trattamento di adulti con carcinoma della tiroide avanzato positivo alla fusione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con sorafenib e/o lenvatinib”
- “in monoterapia per il trattamento di adulti e adolescenti di età superiore o pari a 12 anni con carcinoma midollare della tiroide (MTC) avanzato con mutazione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib”.

Le raccomandazioni del Gruppo di lavoro GReFO sull'uso di selpercatinib per le indicazioni sopra riportate erano già state approvate dalla Commissione Regionale del Farmaco nella riunione del 18 novembre 2021, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_18-novembre-2021-approvato.pdf.

Il farmaco è classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo). La prescrizione mediante il Registro web based AIFA dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti dall'Agenzia del Farmaco e le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO ed approvate dalla CRF come di seguito riportate:

Trattamento: selpercatinib (tumore midollare della tiroide, RET mutato, dopo una prima linea)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti e adolescenti di età superiore o pari a 12 anni con tumore midollare della tiroide (MTC) avanzato con mutazione di RET, **selpercatinib**, dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib, **deve essere** utilizzato”.

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

Trattamento: selpercatinib (tumore della tiroide positivo alla fusione RET)

Parere del Panel: “In considerazione dei dati disponibili per selpercatinib nel tumore della tiroide avanzato con fusione di RET, che derivano dall'analisi di una coorte dello studio Libretto-0001 in cui la condizione clinica era rappresentata da un numero esiguo di pazienti (risultati disponibili per 19 pazienti), il Panel non esprime una formale raccomandazione d'uso, ritiene che l'uso possa avvenire secondo le necessità cliniche e le indicazioni registrate del farmaco”.