

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 20944 del 21/11/2020 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2020/21659 del 20/11/2020

**Struttura proponente:** SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE  
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO OTTOBRE 2020 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

**Autorità emanante:** IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

**Firmatario:** FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio

**Responsabile del procedimento:** Fabia Franchi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

- n. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 10744 del 24/06/2020 "proroga della commissione regionale del farmaco, già nominata con propria determinazione n. 4187 del 28 marzo 2018, fino alla nomina della nuova commissione e comunque non oltre il 31 dicembre 2020" con la quale la Commissione in carica è stata prorogata fino a nomina della nuova e comunque non oltre il 31 dicembre 2020;
- n. 1896 del 04/02/2019 "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 o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 18637 del 27/10/2020, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 10 settembre 2020;
- l'08 ottobre 2020 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha

proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

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

#### Richiamati:

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

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

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 83/2020: "Approvazione Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della trasparenza 2020-2022", ed in particolare l'allegato D "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013";

#### Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.ii.;

- 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. 1059 del 3 luglio 2018 "Approvazione degli incarichi dirigenziali rinnovati e conferiti nell'ambito delle direzioni generali, agenzie, e istituti e nomina del Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza (RPCT), del

Responsabile dell'anagrafe per la stazione appaltante (Rasa) e del Responsabile della protezione dei dati (DPO);

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20202 del 13/11/2020 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

#### DETERMINA

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

Fabia Franchi

## **ALLEGATO A**

### **DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 08 OTTOBRE 2020 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**A06AH03 NALOXEGOL – os A/90 RR.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti affetti da costipazione indotta da oppioidi (OIC) con una inadeguata risposta al/ai lassativo/i".**

**A06AH05 NALDEMEDINA – os, A/90 RR.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: " trattamento della stipsi indotta da oppioidi (Opioid-Induced Constipation, OIC) nei pazienti adulti che sono stati trattati in precedenza con un lassativo.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 90 e, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, inserisce in PTR i farmaci naloxegol e naldemedina. La scelta di iniziare uno dei farmaci ricompresi nella Nota (metilnaltrexone sc, naloxegol o naldemedina per via orale) al fine di trattare la stipsi indotta dalla terapia cronica con oppiacei (OIC) in accordo con i criteri definiti dalla Nota stessa dovrà basarsi sulla valutazione del bilancio tra benefici e rischi nel singolo paziente.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

AIFA ha recentemente approvato e pubblicato in Gazzetta Ufficiale l'aggiornamento della Nota 90, relativa all'uso appropriato di metilnaltrexone, naloxegol e naldemedina, antagonisti periferici dei recettori degli oppioidi (PAMORA, peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists).

Le principali modifiche rispetto alla precedente stesura della Nota riguardano:

- l'estensione della rimborsabilità dei PAMORA al trattamento della OIC in tutti i pazienti in terapia cronica con oppiacei che presentano stipsi correlata al trattamento e non più solo ai pazienti con malattia "in stato terminale";
- il recepimento dei criteri di ROMA-IV ai fini della diagnosi di OIC;
- la definizione di "resistenza ai lassativi": nella precedente versione della nota era intesa come resistenza per più di 3 giorni al trattamento con lassativi osmotici, mentre nella versione attuale viene definita resistenza la mancata risposta dopo 3 giorni al trattamento con almeno 2 lassativi, di cui uno ad azione osmotica.

Infine, è stato incluso in nota il principio attivo naldemedina, per il quale è stata recentemente negoziata la rimborsabilità.

Metilnaltrexone è stato inserito in PTR a marzo del 2010 e nella relativa Scheda di valutazione la CRF aveva concluso che l'utilizzo del farmaco va considerato nei pazienti trattati con alte dosi di oppioidi maggiori, che non hanno risposto ad un trattamento adeguato con lassativi e eventualmente alle manovre rettali, quando praticabili. Il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea, non è prevista la possibilità di associazione con altri lassativi. Risulta attualmente carente sul territorio nazionale.

Sia naloxegol che naldemedina sono farmaci somministrabili per via orale.

Per entrambi l'efficacia e la sicurezza sono state valutate nell'ambito di RCT verso placebo condotti in pazienti con dolore cronico (nella maggior parte degli studi sono stati arruolati pazienti con dolore non oncologico) in trattamento con oppioidi e con diagnosi di stipsi correlata alla terapia. Entrambi i farmaci sono risultati più efficaci del placebo nel migliorare la motilità intestinale ed hanno prodotto mediamente un miglioramento di un giorno in più alla settimana in cui è avvenuta una evacuazione spontanea; tale effetto si è mantenuto anche nel sottogruppo di pazienti che all'arruolamento presentavano una documentata resistenza ai lassativi, oggetto di una analisi predefinita nel disegno degli studi.

Per entrambi i farmaci i principali eventi avversi hanno riguardato il tratto gastroenterico (es. nausea, flatulenza, diarrea, dolori addominali); a differenza di quanto riportato per metilnaltrexone né per naloxegol né per naldemedina si sono registrati finora casi di perforazione del tratto gastroenterico, correlato a condizioni predisponenti (es. neoplasie del tratto gastroenterico, diverticoli, ...), tuttavia questo evento avverso è oggetto di particolare attenzione da parte delle Autorità regolatorie nell'ambito della sorveglianza postmarketing per tutti i PAMORA.

Per naldemedina l'RCP prevede la possibilità di utilizzo in associazione con altri lassativi, mentre per naloxegol l'impiego in associazione è considerabile solo dopo un periodo iniziale di utilizzo del farmaco in monoterapia ai fini di determinarne l'efficacia.

**B06AC01 C1 ESTERASI INIBITORE DA PLASMA UMANO NANOFILTRATO - ev, A RR, PIANO TERAPEUTICO AIFA (Centri specializzati nel trattamento dell'angioedema ereditario individuati dalle Regioni), PHT.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento e prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema in bambini (a partire dai 2 anni di età) con angioedema ereditario (AEE).**

**Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in bambini (a partire dai 6 anni di età) con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto".**

**B06AC02 ICATIBANT - sc H RR.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) nei bambini a partire dai 2 anni, con carenza di inibitore esterasi C1".**

**B06AC05 LANADELUMAB – sc, A RR, PIANO TERAPEUTICO AIFA (Centri specializzati nel trattamento dell'angioedema ereditario individuati dalle Regioni), PHT.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili inserisce in PTR:

- a. le estensioni delle indicazioni dell'inibitore della C1 esterasi da plasma umano nanofiltrato (nf) a:
  - trattamento e prevenzione pre-procedura degli attacchi di angioedema a partire dai 2 anni di età nei pazienti con angioedema ereditario (AEE).
  - prevenzione di routine di attacchi di angioedema a partire dai 6 anni di età con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto. La classe di rimborsabilità è A PHT il regime di fornitura RR, la rimborsabilità SSN è legata alla compilazione di un Piano Terapeutico AIFA cartaceo.
- b. l'estensione dell'indicazione di icatibant alla terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) ai bambini a partire dai 2 anni, con carenza di inibitore esterasi C1. La classe di rimborsabilità è H il regime di fornitura RR.
- c. lanadelumab per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. La classe di rimborsabilità è A PHT il regime di fornitura RR, la rimborsabilità SSN è legata alla compilazione di un Piano Terapeutico AIFA cartaceo.

E' di conseguenza in corso di aggiornamento il Documento PTR n. 141 "Farmaci con indicazione nel trattamento e/o profilassi degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE): inibitori della C1 esterasi (da plasma umano) ed icatibant".

Tali farmaci sono prescrivibili dai Centri già individuati dalla Regione; esiste comunque a livello regionale un'ampia mobilità passiva verso il Centro Angioedema della UO Medicina generale dell'Ospedale L. Sacco di Milano, centro di riferimento a livello nazionale.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

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

Obiettivi della terapia sono:

- il trattamento degli episodi acuti (riduzione dalla loro frequenza e gravità)
- la profilassi a lungo termine o a breve (pre- procedura) quando indicata,

attraverso un apporto esogeno del C1-INH carente e/o non correttamente funzionante, oppure la riduzione dell'attività della bradichinina prodotta in eccesso, per contrastare l'aumento della permeabilità vascolare e l'angioedema.

Sono disponibili:

- Inibitore della C1 esterasi da plasma umano nanofiltrato (nf): è un emoderivato ottenuto da plasma di donatori controllati attraverso un processo che prevede diversi passaggi cromatografici e di precipitazione, la pastorizzazione e la nanofiltrazione e la liofilizzazione. Viene somministrato per via endovenosa è già inserito in PTR per le indicazioni:
  1. "trattamento e prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema in adulti e adolescenti con angioedema ereditario". L'estensione di indicazione riguarda i bambini (a partire dai 2 anni di età);
  2. "prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto. L'estensione di indicazione riguarda i bambini (a partire dai 6 anni di età).
- Icatibant: è un decapeptide sintetico antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 (B2) della bradichinina. Viene somministrato per via sottocutanea ed è già inserito in PTR come "Terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) negli adulti, adolescenti con carenza di inibitore esterasi C1". L'estensione di indicazione riguarda i bambini a partire dai 2 anni.
- Lanadelumab è un nuovo anticorpo monoclonale da DNA ricombinante, completamente umano, che limita la generazione di bradichinina in pazienti con AAE. Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 300 mg ogni 2 settimane per la "prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario in pazienti di età pari o superiore a 12 anni."

Si precisa che pur essendo presenti in Regione Emilia-Romagna Centri autorizzati per la prescrizione di questi farmaci numerosi pazienti residenti in regione vengono seguiti dal Centro dell'Ospedale Sacco di Milano.

**J05AX18 LETERMOVIR – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED, INNOVATIVITA' PIENA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** " profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali".

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del concentrato per soluzione per infusione e.v. di letermovir, classificato in classe H OSP e disponibile in commercio dal 01 ottobre us.

La decisione è assunta sulla base delle seguenti considerazioni:

- letermovir è un farmaco al quale AIFA ha riconosciuto l'innovatività piena per l'uso nella "profilassi della riattivazione della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)";
- secondo quanto riportato in RCP "le compresse e il concentrato per soluzione per infusione di letermovir possono essere utilizzati indistintamente a discrezione del medico e non è necessario alcun aggiustamento della dose";
- il farmaco sia nella formulazione ev che in quella orale è stato valutato nella riunione della CRF del 22 novembre 2018. Essendo all'epoca disponibile solamente la formulazione orale, a seguito del parere favorevole della CRF, era stata inserita in PTR con Determina n. 150 del 8/01/2019 solo tale formulazione.

**FARMACI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NON SMALL CELL LUNG CANCER, NSCLC), POSITIVO ALLA MUTAZIONE BRAF V600 IN STADIO AVANZATO:**

**L01XE23 DABRAFENIB - os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**L01XE25 TRAMETINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA:** "Dabrafenib in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600".

#### **DECISIONE DELLA CRF**

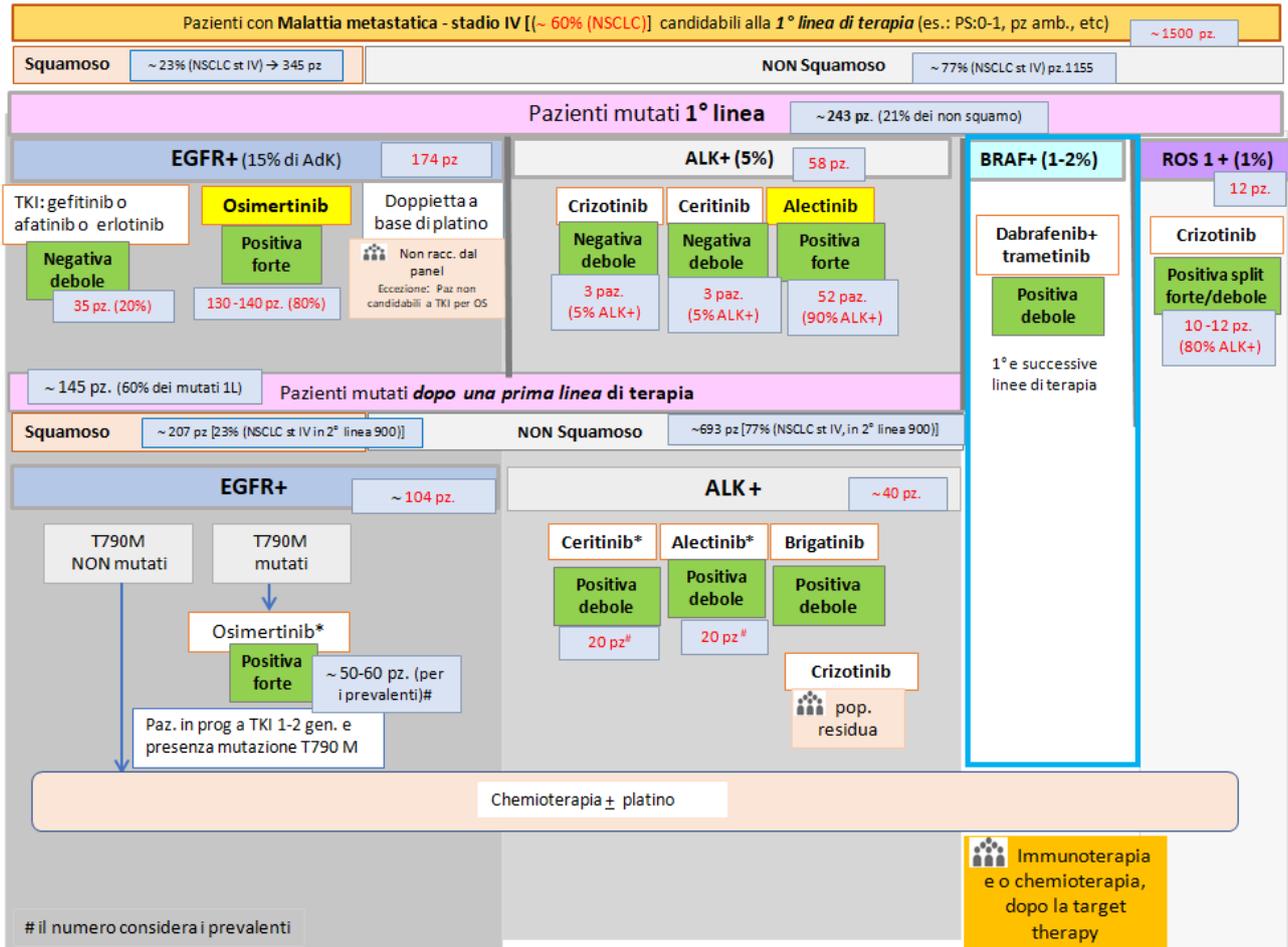
La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per dabrafenib + trametinib per l'uso nel "trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600" esprime parere favorevole all'inserimento in PTR dell'indicazione, in accordo con le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO di seguito riportate:

**Trattamento: dabrafenib + trametinib**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato, **positivo alla mutazione BRAF V 600, dabrafenib + trametinib potrebbe essere utilizzato**".

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

**Figura 1.** flow chart per la definizione del posto in terapia di dabrafenib + trametinib nel “trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600”.



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

\*come da raccomandazione e da indicazione rimborsata, si specifica che l'utilizzo del trattamento (dabrafenib + trametinib) è indipendente dalla linea di terapia

**FARMACI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NON SMALL CELL LUNG CANCER, NSCLC), POSITIVO PER LA CHINASI DEL LINFOMA ANAPLASTICO (ALK) IN STADIO AVANZATO:**

**L01XE43 BRIGATINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, pneumologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK, in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib”.

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brigatinib per l'uso in monoterapia nei pazienti precedentemente trattati con crizotinib (2° linea di anti-ALK, dopo crizotinib) ha:

- approvato le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO;
  - espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di brigatinib per l'indicazione sopra riportata.
- L'utilizzo di brigatinib dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA e le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO.

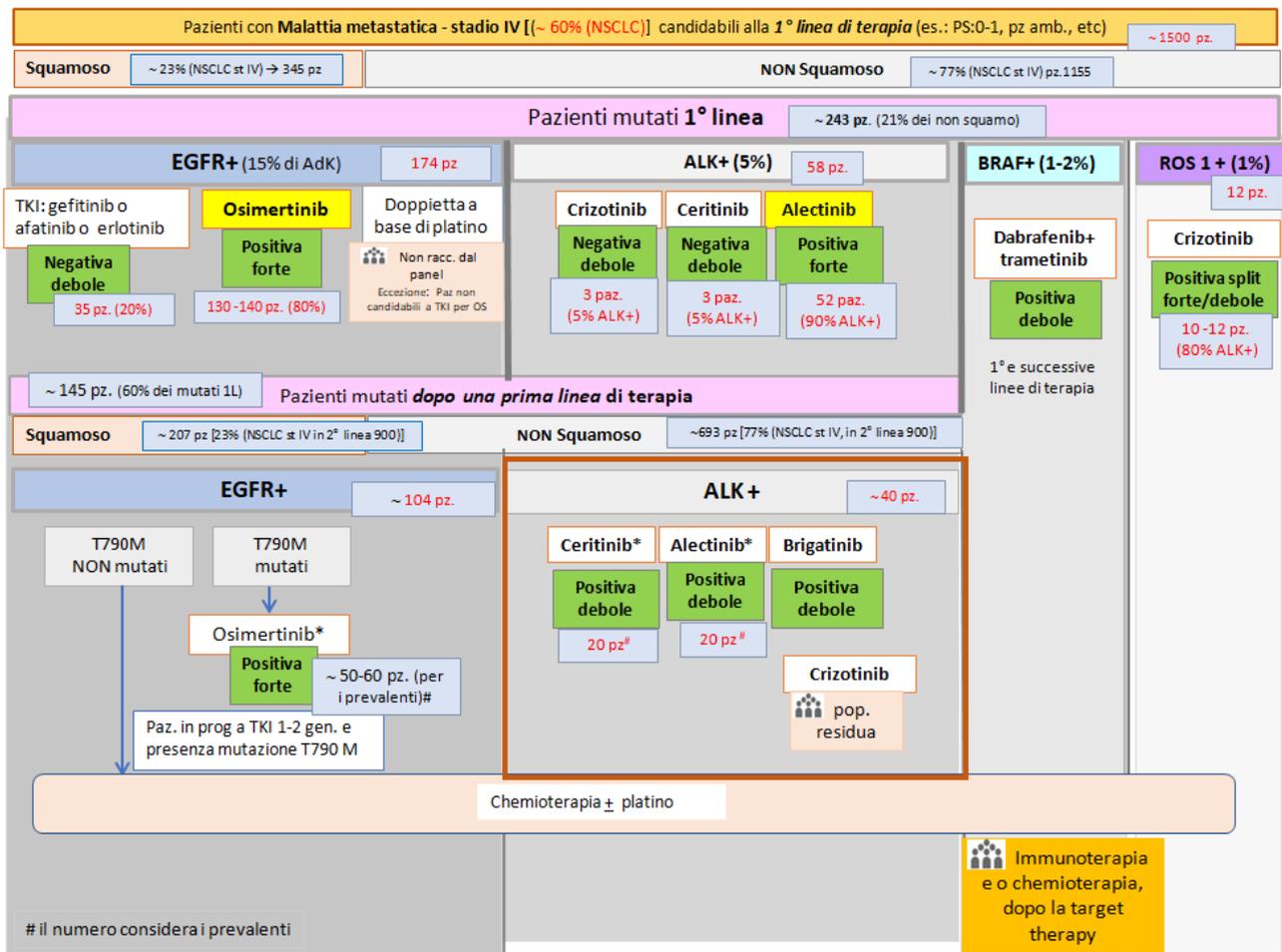
**Setting: Pazienti precedentemente trattati con un inibitore di ALK**

**Trattamento: brigatinib**

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), precedentemente trattati con crizotinib, **brigatinib** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

**Figura 2.** flow chart per la definizione del posto in terapia di brigatinib come “monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK, in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib”.



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

**L04AA27 FINGOLIMOD – os, A RRL (prescrizione dei Centri Sclerosi multipla individuati dalle Regioni), PHT, REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

- pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia *disease modifying*

*oppure*

- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente”.

**INNOVATIVITA' PIENA.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della estensione delle indicazioni d’uso di fingolimod alla fascia di età pediatrica (da 10 a 17 anni compiuti).

A tale estensione AIFA ha riconosciuto l’innovatività piena.

La prescrizione deve avvenire attraverso il registro web AIFA da parte dei Centri regionali sclerosi multipla nell’ambito di una presa in carico dei pazienti in collaborazione con le U.O. di Pediatria o Neuropsichiatria infantile che continuano a rappresentare il primo riferimento per tali pazienti, anche al fine di assicurare la continuità nel passaggio dalla fase dell’infanzia/adolescenza all’età adulta.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Pur non essendo la sclerosi multipla relapsing remitting una malattia rara, la frequenza in età pediatrica/adolescenziale, oggetto della estensione delle indicazioni terapeutiche di fingolimod, è di fatto assimilabile a quella di una malattia rara: la prevalenza stimata (fonte dossier EMA) è, infatti, intorno a 0,07-2,9 per 100.000 persone.

A settembre 2018 fingolimod ha ottenuto l’estensione dell’indicazione all’uso “in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla relapsing remitting (SM RR) ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti **pediatrici di 10 anni di età e oltre:**

- pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia *disease modifying*.

*oppure*

- pazienti con SM RR severa ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente”.

sulla base principalmente dei risultati dello studio PARADIGMS. Si tratta di un RCT in doppio cieco condotto in pazienti tra 10 e 17 anni compiuti con malattia attiva ed un punteggio di disabilità EDSS tra 0 e 5,5. Fingolimod si è dimostrato superiore ad IFN beta1a in termini di tasso annualizzato di ricadute (esito primario dello studio), che è risultato significativamente inferiore nel braccio trattato con il fingolimod rispetto al braccio che ha ricevuto IFN.

Gli eventi avversi osservati nello studio sono stati quelli attesi ed il farmaco richiede anche nei pazienti pediatrici le stesse cautele nella somministrazione rispetto all’adulto.

**L04AB05 CERTOLIZUMAB PEGOL – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: reumatologo, internista, dermatologo), SCHEDA AIFA DI PRESCRIZIONE OSPEDALIERA CARTACEA PER I FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI A PLACCHE.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: “trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave (definita come PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in pazienti adulti che sono candidati per la terapia sistemica in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale”.**

**L04AC17 TILDRAKIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: dermatologo), SCHEDA AIFA DI PRESCRIZIONE OSPEDALIERA CARTACEA PER I FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI A PLACCHE.**

**L04AC18 RISANKIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: dermatologo), SCHEDA AIFA DI PRESCRIZIONE OSPEDALIERA CARTACEA PER I FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI A PLACCHE.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: “trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave (definita come PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in pazienti adulti che sono candidati per la terapia sistemica in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, nelle more dell’aggiornamento del documento regionale n. 94, approva la modifica della raccomandazione n. 5 che riguarda i “Criteri di scelta fra i farmaci biologici”, concordato dal Gruppo di Lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci Biotecnologici in Dermatologia come di seguito riportato.

#### **Quesito 5**

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

#### **RACCOMANDAZIONE**

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un’analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere** adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, brodalumab, tildrakizumab e risankizumab i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a cDMARDs.

Il GdL ritiene che:

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

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

- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn;
- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- adalimumab in presenza di idrosadenite;
- certolizumab in caso di gravidanza o programmazione di gravidanza;
- gli anti IL-17 (vedi commenti nel testo), IL-12/23, IL-23 o etanercept nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

La CRF inoltre esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di:

- certolizumab pegol da somministrare per via sc alla dose di carico di 400 mg (2 iniezioni da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4 e successivamente alla dose di mantenimento di 200 mg ogni 2 settimane,
- tildrakizumab da somministrare per via sc alla dose di 100 mg alle settimane 0 e 4 e, successivamente, alla stessa dose ogni 12 settimane,
- risankizumab da somministrare per via sc alla dose di 150 mg (2 iniezioni da 75 mg ciascuna) alle settimane 0 e 4 e, successivamente, ogni 12 settimane,

come ulteriore opzione terapeutica per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato- grave in pazienti adulti candidati a terapia sistemica. Tali farmaci sono classificati in H con un regime di fornitura RRL; possono essere prescritti in regime SSN all'interno dei criteri di eleggibilità e appropriatezza riportati dalla scheda di prescrizione cartacea elaborata da AIFA.

**R03DX09 MEPOLIZUMAB – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra), PHT, PIANO TERAPEUTICO AIFA CARTACEO.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione pediatrica delle indicazioni di mepolizumab all'uso come “terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni”. E' in corso di aggiornamento il Documento PTR n. 304 “Scheda di valutazione del farmaco mepolizumab”.

Si conferma che la prescrizione di mepolizumab, omalizumab e benralizumab è riservata agli specialisti identificati dalle Aziende sanitarie con documentata esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma grave:

- pneumologo o allergologo operanti in U.O. di pneumologia, allergologia o medicina interna;
- pediatri operanti nelle strutture ospedaliere per quanto riguarda l'uso pediatrico ed in età adolescenziale (mepolizumab ed omalizumab)

Si conferma la erogazione attraverso la Distribuzione diretta.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Recentemente è stata negoziata l'estensione delle indicazioni di mepolizumab al trattamento add on di bambini a partire dai 6 anni di età e degli adolescenti con asma eosinofilo grave refrattario.

L'estensione delle indicazioni è stata autorizzata mediante procedura centralizzata in base ai:

- dati di efficacia e sicurezza derivanti dagli studi registrativi principali di mepolizumab per le indicazioni nell'adulto già valutati al momento dell'inserimento del farmaco in PTR (studi MENSA e SIRIUS; vedi Documento PTR n. 304 Scheda di valutazione del farmaco Mepolizumab, Det. 18246 del 14/11/2017) che avevano arruolato un piccolo numero (in tutto circa una trentina) di pazienti tra 12 e 17 anni compiuti;
- risultati di uno studio di PK condotto in bambini tra 6 ed 11 anni che ha dimostrato che con le opportune correzioni per peso ed età la PK di mepolizumab e gli effetti sulla conta eosinofila sono paragonabili a quelli osservati nell'adulto

pertanto è risultata possibile l'estrapolazione dell'indicazione alla popolazione pediatrica ed adolescenziale. Tale procedura, concordata con EMA, è giustificata dal fatto che l'asma eosinofilo grave refrattario è una patologia rara in età pediatrica/adolescenziale e pertanto la conduzione di studi clinici in tempi adeguati non è fattibile in tale setting di pazienti [Fonte EPAR EMA]

AIFA nella negoziazione dell'estensione di indicazioni ha rivisto il Piano terapeutico di mepolizumab:

- aggiornando i criteri di eleggibilità al trattamento.

Sono eleggibili i pazienti con asma eosinofilo refrattario grave che presentano alla prima prescrizione:

1. almeno un valore degli eosinofili >300 cell/mmc nei 12 mesi precedenti e un valore attuale degli eosinofili >150 cell/mmc in assenza di trattamento corticosteroidico sistemico +
2. almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la terapia massima inalatoria\* (trattate con steroidi sistemici o che hanno richiesto ricovero) nei 12 mesi precedenti (dai 12 anni) o nonostante la massima terapia inalatoria tollerata (6-11 anni)

**oppure**

Terapia continuativa con steroidi per via orale in aggiunta alla terapia inalatoria massimale per ≥ 6 mesi nell'ultimo anno (solo adulti)

\*step 4-5 LG GINA

- portandone a 12 mesi il periodo massimo di validità.

Il farmaco può essere autosomministrato dopo opportuno addestramento a partire dai 12 anni, essendo tale possibilità legata alla disponibilità della penna o della siringa pre-riempita da 100 mg.

Nei bambini dai 6 agli 11 anni per i quali è prevista una posologia di 40 mg ogni 4 settimane è necessario utilizzare il flaconcino di polvere da 100 mg e la somministrazione deve avvenire da parte di un operatore sanitario.