

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 17075 del 17/09/2021 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2021/17213 del 13/09/2021

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO GIUGNO E LUGLIO 2021 DEL PRONTUARIO  
TERAPEUTICO REGIONALE

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

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

**Responsabile del  
procedimento:** Valentina Solfrini

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. 22770 del 18/12/2020 "Proroga della Commissione Regionale del Farmaco fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da COVID-19";
- 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. 14465 del 30/07/2021, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 20 maggio 2021;
- il 24 giugno ed il 22 luglio 2021 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- 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 duecentocinquantaquattro 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 PG/2017/0660476 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);

Richiamate:

- 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";

- la determinazione del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale n. 20945 del 21 novembre 2020 di "Nomina dei responsabili del procedimento del Servizio Assistenza Territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della L. 241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della L.R.32/1993";

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

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 duecentocinquantaquattro 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 NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 24 GIUGNO E 22 LUGLIO 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**A16AX10 ELIGLUSTAT – os, A RRL (prescrizione degli specialisti dei Centri regionali per le Malattie rare), PHT.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento a lungo termine di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6”.**

#### **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 eliglustat per il “trattamento a lungo termine di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi/rapidi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6”. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione dei Centri regionali malattie rare), PHT. La prescrizione è limitata ai Centri per le malattie del metabolismo (codice RCG080).

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La malattia di Gaucher (GD) è una malattia lisosomiale rara caratterizzata da deficit dell’enzima beta-glucosidasi acida che è coinvolto nel metabolismo dei glicosfingolipidi, in particolare attraverso la scissione per idrolisi delle glucosilceramidi in glucosio e ceramide.

La malattia è caratterizzata da organomegalia, anomalie ematologiche e malattia ossea.

La prevalenza stimata è di 0,3:100.000 soggetti a livello globale.

Sono noti 3 tipi di GD tra cui il tipo 1 rappresenta il più comune; a differenza del tipo 2 e del tipo 3, nel tipo 1 i pazienti non sembrano sviluppare le complicanze neurologiche tipiche della malattia, fatta eccezione per la neuropatia periferica che si manifesta in meno del 15% dei pazienti.

Il trattamento consiste nel fornire l’enzima mancante attraverso la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con r $\beta$ -glucosidasi oppure nel ridurre la produzione di glucosilceramidi mediante inibizione parziale dell’enzima glucosilceramide sintasi (terapia di riduzione del substrato, SRT).

Mentre l’ERT viene somministrata mediante infusione ev ogni 15 giorni, per la SRT sono disponibili i farmaci orali miglustat, il cui uso in base alle indicazioni registrate è limitato ai pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata e per i quali la ERT di sostituzione enzimatica non è appropriata, ed eliglustat.

A differenza di miglustat la limitazione d’uso di eliglustat riguarda i pazienti che risultano metabolizzatori ultrarapidi o indeterminati per CYP2D6.

La genotipizzazione del CYP2D6 condiziona quindi la possibilità di accesso al farmaco e la posologia di impiego [84 mg BID nei metabolizzatori intermedi (IMs) o metabolizzatori estensivi (EMs) per CYP2D6; 84 mg QD nei metabolizzatori lenti (PMs) per CYP2D6].

**J01DI04 CEFIDEROCOL – ev, H OSP, SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA (prescrizione riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica individuato dal CIO). E' stata riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche limitate. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici".**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco valutate le prove di efficacia e sicurezza inserisce cefiderocol in PTR per l'indicazione terapeutica rimborsata dal SSN e per la quale AIFA ha riconosciuto il requisito di innovatività condizionata: "trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi" (GU n. 149 del 24/06/2021). Cefiderocol è classificato in classe H regime di fornitura OSP; la sua prescrizione è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica individuato dal CIO e deve avvenire attraverso la compilazione della Scheda di prescrizione cartacea e secondo i criteri individuati da AIFA.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Cefiderocol è una cefalosporina siderofora che sfrutta due diversi meccanismi per entrare nella cellula batterica (diffusione passiva attraverso le porine e trasporto attivo attraverso i sistemi di captazione dei siderofori); esplica la sua attività antibatterica inibendo la sintesi dei peptidoglicani della parete cellulare batterica a seguito dell'interazione con le proteine leganti la penicillina (PBP) e questo esita con la morte della cellula per lisi.

Il programma di studio clinico di questo farmaco non è stato disegnato per valutare nello specifico l'efficacia di cefiderocol nei pazienti con resistenza ai carbapenemi, tuttavia AIFA sulla base di dati microbiologici in vitro, dei dati clinici di farmacocinetica che mostrano concentrazioni terapeutiche efficaci con la somministrazione EV di 2 g ogni 8 ore e della buona tollerabilità del farmaco, ha ritenuto che cefiderocol possa fornire un contributo importante all'*unmet need* del trattamento di organismi resistenti ai carbapenemi che esprimono  $\beta$ -lattamasi.

**AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 327 "GLI ANTICORPI MONOCLONALI NELLA TERAPIA DOMICILIARE DEL COVID-19 DI RECENTE INSORGENZA DI GRADO LIEVE-MODERATO. DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato l'aggiornamento del Documento di indirizzo regionale sull'uso degli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare di recente insorgenza di grado lieve/moderato. (Documento PTR N. 327\*)

Il Documento viene reso immediatamente disponibile sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF ha preso in esame l'aggiornamento del Documento "Gli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato. Documento di indirizzo regionale" (Documento PTR n. 327), che il Gruppo multidisciplinare regionale ha rilasciato in data 21 giugno 2021.

In particolare:

- sono state riviste le raccomandazioni relative all'uso degli anticorpi monoclonali alla luce dei dati disponibili, derivanti da test in vitro sulle possibili resistenze al trattamento delle varianti di SARS-CoV2 di più ampia circolazione;
- per quanto riguarda l'associazione casirivimab/imdevimab sono stati descritti i principali risultati del braccio dello studio RECOVERY (a seguito della pubblicazione, avvenuta il 16.06.2021, del preprint relativo) in cui l'aggiunta di casirivimab/imdevimab ad alte dosi (8 g) allo standard di cura è stata confrontata con il solo standard di cura in pazienti ospedalizzati per COVID-19;
- sono stati aggiornati gli allegati sulla base degli aggiornamenti approvati da AIFA delle Informazioni per gli operatori sanitari relative a bamlanivimab/etesevimab ed a casirivimab/imdevimab (unici farmaci disponibili per l'uso clinico attualmente), pubblicati nella G.U. n. 142 del 16.06.2021;
- sono stati rivisti i criteri di selezione dei pazienti riportati nella Tabella 1 del documento "Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19" sulla base dell'aggiornamento del registro web based AIFA per la prescrizione degli anticorpi monoclonali, rilasciato in data 17.06.2021. Tali criteri non risultano attualmente bloccanti;
- è stata inclusa una sintesi delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per i nuovi anticorpi regdanvimab e sotrovimab. Tali farmaci hanno ricevuto il parere positivo di EMA. Non sono ancora disponibili, in quanto non è stato aggiornato il Decreto legge del 17 marzo 2020, n.18 per consentirne l'utilizzo in Italia.

Infine, è stata inserita una sezione sulla Farmacovigilanza.

#### **FARMACI PER IL MIELOMA MULTIPO NELLE LINEE SUCCESSIVE ALLA PRIMA**

**L01XC23 ELOTUZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** "in combinazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l'ultima terapia".

**L04AX06 POMALIDOMIDE – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, internista), REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** "in associazione con bortezomib e desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide".

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF presa visione dei nuovi trattamenti disponibili per il mieloma multiplo recidivato e/o refrattario relativamente a:

-pomalidomide+bortezomib+desametasone (VPd): Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide;

-elotuzumab+pomalidomide+desametasone (EPd): e' indicato in combinazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l'ultima terapia

decide di rendere disponibili le estensioni di indicazione dei due farmaci già presenti in PTR, che sono attualmente rimborsate SSN, sulla base di specifiche richieste da parte dei clinici in attesa di formulare le raccomandazioni d'uso da parte del gruppo GReFO nell'intera linea di terapia.

**L04AA42 SIPONIMOD – os, A RRL (prescrizione dei Centri sclerosi multipla individuati dalle Regioni), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA (Scheda per la prescrizione dei farmaci *disease modifying* per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima), PHT.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria”.**

**INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “trattamento di pazienti adulti con SMSP con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per es. lesioni in T1 captanti gadolinio o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume). Le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6,5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di  $\geq 1$  per i pazienti con EDSS  $< 6,0$  allo screening, e  $\geq 0,5$  punti per i pazienti con EDSS  $\geq 6,0$  allo screening”.**

#### DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento di siponimod in PTR per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria, nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte del Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale farmaci neurologici – farmaci per la sclerosi multipla. La prescrizione del farmaco da parte dei Centri sclerosi multipla deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia Italiana del Farmaco in fase di negoziazione e riportati nella Scheda AIFA di prescrizione cartacea.

Il farmaco è classificato in classe A RRL, PHT.

#### MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) rappresenta l’evoluzione della SM recidivante-remittente, è caratterizzata da disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. Si distingue in attiva (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o non attiva, ed in progressiva (evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza) o non progressiva.

Sono disponibili per il trattamento della SMSP:

- l’IFN beta 1b sc, con indicazione nella fase attiva caratterizzata in base alle recidive, prescrivibile in regime SSN in base alla Nota AIFA 65;
- il mitoxantrone ev, con indicazione nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da SM progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia, definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi;
- azatioprina e ciclofosfamide, inserite in L.648 per l’uso nelle “malattie autoimmuni a carattere neurologico”.

Siponimod è un modulatore del recettore S1P. L’effetto immunomodulatore deriva dall’azione di sequestro dei linfociti T e B negli organi linfoidi secondari, a cui consegue la riduzione dei linfociti periferici circolanti. Analogamente a fingolimod, con cui condivide il meccanismo d’azione, siponimod è somministrabile per via orale.

I pazienti prima di accedere al trattamento devono essere sottoposti a genotipizzazione del CYP2C9, al fine di stabilire il loro stato di metabolizzatore.

La posologia abituale è di 2 mg/die ma nei pazienti con un genotipo CYP2C9\*2\*3 o \*1\*3, che metabolizzano più lentamente il farmaco, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg/die, mentre nei pazienti con un genotipo CYP2C9\*3\*3, siponimod non deve essere somministrato, per il potenziale rischio di tossicità.

AIFA in fase di negoziazione ha definito i criteri di eleggibilità al trattamento. In particolare, le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento “devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo

EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6,5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di  $\geq 1$  per i pazienti con EDSS  $< 6,0$  allo screening, e  $\geq 0,5$  punti per i pazienti con EDSS  $\geq 6,0$  allo screening”.

AIFA ha inoltre specificato per che SMSP attiva si intende “una malattia evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per es. lesioni in T1 Gd+ o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume)”.

Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea “per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima”, a cui il farmaco è stato aggiunto.

**L04AB02 INFLIXIMAB BIOSIMILARE – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.**

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE:** “Malattia di Crohn: trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie; trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

Colite ulcerosa: trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o presentano una controindicazione medica a queste terapie”.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le indicazioni nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, ha espresso **parere favorevole all’inserimento della nuova formulazione per somministrazione sottocutanea del biosimilare di infliximab, in siringhe pre-riempite da 120 mg/ml per le seguenti indicazioni:**

- **M. di Crohn (MC)** in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie. Trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva
- **Colite Ulcerosa (CU)** in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi steroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o presentano una controindicazione medica a queste terapie.

**Il farmaco è classificato in classe H con regime di fornitura RNRL; la sua prescrizione è riservata a centri ospedalieri attraverso la compilazione della Scheda di prescrizione cartacea e secondo i criteri individuati da AIFA (GU 148 del 23.06.2021).**

**Le altre indicazioni nell’ambito dermatologico e reumatologico verranno valutate successivamente.**

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento di questa nuova formulazione per le indicazioni valutate e sopra riportate in quanto, considerata l’attuale situazione di emergenza pandemica, essa consente al paziente la somministrazione di infliximab per via sottocutanea come terapia di mantenimento al proprio domicilio senza l’obbligo di accedere in ospedale e alla struttura ospedaliera di ottimizzare l’organizzazione in questo particolare momento.

Tale decisione è assunta nelle more della definizione puntuale del posto in terapia da parte del Gruppo di Lavoro Regionale sui farmaci biologici nel trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

Per tutte le indicazioni sopra riportate lo schema posologico raccomandato in RCP prevede la somministrazione di due infusioni di induzione da 5 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0 e 2 e solo come terapia di mantenimento la somministrazione per via sottocutanea della dose fissa di 120 mg ogni 2 settimane a partire dalla 4° settimana dopo l’ultima infusione EV.

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

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età”.**

**INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due diversi farmaci antiepilettici e inoltre sia fallito il trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci: rufinamide, stiripentolo o topiramato”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della specialità a base di olio di cannabidiolo (CBD) al 10% per le indicazioni rimborsate: terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti di età  $\geq 2$  anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno 2 diversi farmaci antiepilettici e inoltre sia fallito il trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci: rufinamide, stiripentolo o topiramato. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT ed in sede di negoziazione ha ottenuto il riconoscimento dell’innovatività condizionata. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della LGS e della DS individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il Piano terapeutico AIFA cartaceo, in accordo ai criteri di eleggibilità al trattamento riportati.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La sindrome di Lennox Gastaut (LGS) e la sindrome di Dravet (DS) sono due forme di epilessia encefalopatica ad insorgenza precoce durante l’infanzia.

Entrambe presentano una prognosi infausta e si associano a comorbilità spesso gravi, in particolare a ritardo nello sviluppo e compromissione cognitiva, e ad una ridotta aspettativa di vita.

**LGS:** ha un’incidenza di circa 1:4.000 nati ed una prevalenza stimata di circa 15/100.000. Si ritiene che la LGS rappresenti l’1 - 4% di tutte le epilessie dell’infanzia (insorgenza: in genere tra i 3 ed i 5 anni di età).

Non è stato identificato un fattore causale; si ritiene che la maggior parte dei casi siano imputabili ad uno sviluppo anomalo della corteccia cerebrale o ad infezioni, o ancora ad eventi ischemici o ad un carente apporto di ossigeno alla corteccia nel periodo che precede la nascita.

E’ caratterizzata dall’insorgenza di crisi epilettiche di diverso tipo (prevalentemente toniche, atoniche e assenze atipiche). Sono tipiche le crisi di caduta.

L’EEG mostra un andamento caratteristico a picchi e onde a bassa frequenza. Le crisi epilettiche permangono anche in età adulta e possono progredire a status epilepticus (SE).

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

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

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

Sia la DS che la LGS si associano a morte improvvisa ed inattesa in corso di epilessia (SUDEP).

In entrambe le forme di epilessia, l’approccio terapeutico è finalizzato ad ottenere un adeguato controllo delle crisi, risulta molto eterogeneo e varia in funzione del tipo di crisi “preponderante” e del profilo di tollerabilità osservato nel singolo paziente.

Solo lo stiripentolo (in add on al valproato e clobazam) ha l'indicazione approvata specificamente per il trattamento della DS, Tuttavia, nella pratica clinica vengono comunemente utilizzate associazioni comprendenti valproato di sodio, clobazam, topiramato e levetiracetam, mentre gli antiepilettici modulatori dei canali del sodio (es. CBZ, OXCZ, LTG, fenitoina o vigabatrin) vengono evitati per il rischio di aggravamento delle crisi.

Nel trattamento della LGS vengono comunemente utilizzati valproato di sodio, topiramato, rufinamide, lamotrigina, felbamato, levetiracetam, clobazam. Tra questi, i primi cinque sono registrati specificamente per il trattamento della LGS.

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

Sia nella DS che nella LGS la politerapia è molto comune e raramente si riesce a ottenere la libertà dalle crisi. Più del 90% dei bambini, infatti, presenta farmacoresistenza e un controllo inadeguato a causa dell'eterogeneità delle risposte alle terapie attualmente disponibili e della natura altamente refrattaria delle crisi stesse.

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

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

La posologia iniziale è di 2,5 mg/kg BID per una settimana, quella di mantenimento di 5 mg/kg BID. E' prevista la possibilità di aumentare la dose in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità individuale fino ad un massimo di 10 mg/kg BID. L'RCP riporta che ogni aumento di dose oltre i 10 mg/kg/die, dovrà avvenire tenendo in considerazione il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente ed attenendosi dettagliatamente al programma di monitoraggio; in particolare è prevista una valutazione della funzionalità epatica ad intervalli prefissati.

**N06BA14 SOLRIAMFETOL – os, A RRL [prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: neurologo (narcolessia); Centri per i disturbi del sonno individuati dalle Regioni o specialista: neurologo (OSA)], Piano terapeutico AIFA cartaceo (OSA), PHT.**

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da narcolessia (con o senza cataplessia).**

**E' indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva del sonno (Obstructive Sleep Apnoea, OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente con la terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione positiva continua nelle vie aeree (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)”.**

**INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 329 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI SOLRIAMFETOL”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di solriamfetol in PTR per le seguenti indicazioni:

- per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da narcolessia (con o senza cataplessia);
- per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva del sonno (Obstructive Sleep Apnoea, OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente con la terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP).

Il farmaco è classificato in classe A RRL, PHT. Per quanto riguarda l'impiego nei pazienti con narcolessia ne è prevista la prescrizione da parte dei Centri individuati dalle regioni per la diagnosi, trattamento e follow up dei pazienti affetti da questa malattia rara.

Rispetto all'indicazione nell'OSA, AIFA ha predisposto un Piano terapeutico cartaceo che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento (presenza di eccessiva sonnolenza diurna, documentata sulla base di uno score ESS  $\geq 10$  e/o di un tempo medio di latenza del sonno  $< 30$  minuti al test di Mantenimento della veglia, MWT; assenza di patologie cardiovascolari rilevanti) e ne ha vincolato la compilazione ai Centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno individuati dalle regioni o agli specialisti neurologi operanti in regime SSR.

La CRF ha ritenuto, nelle more del completamento del PDTA regionale sulle OSA, di limitare la prescrizione del farmaco per questa indicazione ai Centri ospedalieri per il trattamento dei disturbi del sonno.

La CRF ha ritenuto, inoltre, di elaborare a partire dal template AIFA un Piano terapeutico regionale per la prescrizione del farmaco in modo da renderne più agevole la compilazione da parte dei Centri prescrittori senza modificarne il contenuto. (Documento PTR n. 329\* "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di solriamfetol)

## **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

### **a. Narcolessia**

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

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

Sono disponibili per il trattamento di questa patologia:

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

Solriamfetol (Sunosi®), per il quale è stata da poco negoziata la rimborsabilità condivide con modafinil l'indicazione terapeutica ed agisce legandosi agli stessi trasportatori di dopamina e noradrenalina anche se con diversa affinità, inibendone la ricaptazione senza promuovere il rilascio di monoamine.

Risulta ancora non ben definito il meccanismo con cui questi farmaci migliorano lo stato di veglia.

### **b. Apnee ostruttive del sonno (OSAs)**

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA, Obstructive Sleep Apnea), è una patologia molto diffusa caratterizzata da una ricorrente ostruzione (apnea) o subostruzione (ipopnea) delle prime vie aeree dovuta al collassamento delle pareti faringee durante il sonno. Le apnee\ipopnee possono determinare ipossiemia intermittente, bradi-tachicardia, picchi ipertensivi, frammentazione del sonno, attivazione del sistema nervoso simpatico, che nel lungo termine portano a danno endoteliale, infiammazione sistemica con stress ossidativo, alterazioni del profilo lipidico ed attivazione del sistema renina-angiotensina e dell'asse adreno-ipotalamoipofisario. Per tale motivo, l'OSA si associa ad un aumentato rischio di aritmie cardiache, malattie cardio e cerebro-vascolari, disordini metabolici, disturbi cognitivi e depressione; inoltre, a causa della

sonnolenza diurna e del calo di concentrazione, i pazienti con OSA presentano un rischio più elevato di incidenti stradali.

La terapia dell'OSA comprende modificazioni comportamentali, controllo del peso e terapie specifiche come la Pressione Positiva (PAP), l'impiego di dispositivi odontoiatrici di avanzamento mandibolare, ed in casi selezionati Chirurgia ORL o Maxillo Facciale e terapia posizionale.

In base alle indicazioni registrate e rimborsate solriamfetol si colloca in add on alla terapia di fondo nei pazienti che continuano a manifestare eccessiva sonnolenza diurna.

Per tale indicazione non sono disponibili alternative terapeutiche.

**N07XX08 TAFAMIDIS – os, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, neurologo, cardiologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha preso atto che nonostante tafamidis sia da tempo in uso nella pratica clinica per il “trattamento dell’amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica” e del fatto che sono stati definiti i Centri per la prescrizione di tafamidis mediante il registro web based AIFA, il farmaco non è presente in PTR. Decide pertanto di formalizzarne l’inserimento.

**R07AX02 IVACAFTOR – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT.**

**NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

“- in monoterapia per il trattamento di bambini affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 12 mesi e con un peso corporeo da 7 a meno di 25 kg che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) del gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R”;

e, limitatamente, alla confezione da 28 compresse rivestite da 150 mg:

“- in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor compresse per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari e superiore a 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC), omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T;

- in un regime di associazione con ivacaftor /tezacaftor /alexacaftor compresse per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni affetti da fibrosi cistica (FC) che hanno almeno una mutazione F508del nel gene CFTR”. Per questa indicazione è stata riconosciuta l’INNOVATIVITA’.

**R07AX30 IVACAFTOR E LUMACAFTOR – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 2 anni omozigoti per la mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)”.

**R07AX31 IVACAFTOR E TEZACAFTOR – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in un regime di associazione con ivacaftor 150 mg compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari e superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T”.

**R07AX32 IVACAFTOR, TEZACAFTOR ED ELEXACAFTOR – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT. E’ stata riconosciuta l’INNOVATIVITA’.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in un regime di associazione con ivacaftor 150 mg compresse per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari e superiore a 12 anni che sono omozigoti per la mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) o eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione a funzione minima (MF)”.

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR:

- dell’associazione preconstituita di Ivacaftor/tezacaftor, associata in modo estemporaneo ad ivacaftor per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età ≥12 anni, omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T”. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT. La

prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalle regioni deve avvenire mediante il Registro web based AIFA;

- dell'associazione precostituita di Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor associata in modo estemporaneo ad ivacaftor per il "trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età  $\geq 12$  anni, che sono omozigoti per la mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) oppure eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione a funzione minima (MF)". Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT e gli è stata riconosciuta in sede di negoziazione l'innovatività. La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalle regioni deve avvenire mediante il Registro web based AIFA;

La CRF ha, inoltre, espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle estensioni delle indicazioni d'uso in ambito pediatrico per i seguenti farmaci:

- Ivacaftor per l'uso in monoterapia nei pazienti con fibrosi cistica di età compresa tra 1 e 2 anni ed un peso corporeo compreso tra 7 e 25 kg con mutazioni di gating;
- Ivacaftor/lumacaftor per l'uso nel trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR con un'età compresa tra 2 e 12 anni.

Verranno di conseguenza aggiornate le schede di valutazione CRF di ivacaftor e di ivacaftor/lumacaftor.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La fibrosi cistica (FC) è una malattia rara (la prevalenza nella UE è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui), a carattere autosomico recessivo. L'insorgenza dei segni e sintomi avviene di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio); la malattia ha un andamento cronico ed in genere progressivo.

Dal punto di vista genetico, è caratterizzata da mutazioni nel gene CFTR che codifica per una proteina canale cAMP-dipendente che regola lo scambio di elettroliti attraverso la membrana cellulare.

Sono state descritte più di 1.500 mutazioni, ma nel 70% dei casi circa la mutazione riguarda l'allele delta F508 (F508del) mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni. Le mutazioni possono comportare deficit quantitativo o qualitativo della proteina canale codificata dal gene CFTR a livello di membrana.

In particolare, la mutazione F508del influisce sulla proteina CFTR, principalmente causando un difetto dell'elaborazione e del trafficking cellulare. Ne consegue una riduzione della quantità di proteina CFTR sulla superficie della cellula. Inoltre, la quantità di F508del CFTR che raggiunge la superficie della cellula ha una bassa probabilità di apertura del canale (gating del canale difettoso).

Lo squilibrio nei livelli di ioni cloro transmembrana e nei livelli di ioni bicarbonato che si verifica come conseguenza comporta una riduzione della solubilità e la aggregazione delle mucine con conseguente aumento della densità delle secrezioni. Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio, il pancreas e, più raramente, l'intestino o il fegato, anche se possono essere interessati tutti gli organi interni. Nei maschi è solitamente presente sterilità.

Mortalità e morbilità dipendono dall'entità delle lesioni bronco-polmonari.

La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione delle mutazioni nel gene CFTR.

Il trattamento sintomatico è mirato ad ottenere il controllo dei sintomi/segni della malattia, delle infezioni respiratorie ed alla correzione di problemi digestivi e nutrizionali.

Da alcuni anni sono stati sviluppati farmaci che agiscono direttamente sul meccanismo eziopatogenetico della malattia, aumentando il *trafficking* di proteina CFTR funzionale alla superficie cellulare e/o la probabilità di gating della proteina una volta che ha raggiunto la superficie della cellula.

I farmaci attualmente disponibili appartengono alla famiglia dei "caftani", sono disponibili come monocomponenti o associazioni, in formulazione orale. L'individuazione del paziente candidato al trattamento con ciascun farmaco/associazione avviene sulla base della/delle mutazioni identificate.

In particolare:

- Ivacaftor in monoterapia è indicato e rimborsato a partire da 1 anno di età (e un peso a partire dai 7 kg) nei pazienti con FC che presentano le seguenti mutazioni di gating (classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R e, nei pazienti adulti che presentano la mutazione R117H;
- l'associazione preconstituita lumacaftor/ivacaftor è indicata e rimborsata a partire da 2 anni di età per l'uso nei pazienti con FC omozigoti per la mutazione F508del;
- l'associazione preconstituita tezacaftor/ivacaftor è indicata e rimborsata in associazione estemporanea con ivacaftor per l'uso a partire dai 12 anni di età in pazienti omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T;
- l'associazione preconstituita tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor è indicata e rimborsata in associazione estemporanea con ivacaftor per l'uso a partire dai 12 anni di età in pazienti omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione a funzione minima (MF). Si definiscono mutazioni a funzione minima (MF) le mutazioni che causano la perdita completa o quasi completa della funzione di trasporto dei cloruri di CFTR.

**ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 72 "SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI DEFERASIROX".**

**DECISIONE DELLA CRF**

**La Commissione Regionale del Farmaco ha deciso di eliminare la Scheda di prescrizione di deferasirox (Documento PTR n. 72) in quanto non più corrispondente alla pratica clinica.**

**La prescrizione del farmaco dovrà avvenire nel rispetto delle indicazioni registrate e rimborsate.**

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La rivalutazione della Scheda di prescrizione di deferasirox (Documento PTR n. 72, pubblicato nel 2008) da parte della CRF è avvenuta sulla base di una richiesta proveniente dai Centri per la cura delle talassemie e dalla Associazione dei pazienti talassemici.

In particolare, i clinici hanno chiesto di considerare la possibilità di prescrivere deferasirox in alternativa alla deferoxamina anche in assenza di controindicazioni o intolleranza alla terapia con deferoxamina, a fronte della maggior facilità di assunzione (via orale vs infusione sc lenta in 8-12 ore).

In particolare nei bambini, deferasirox viene considerato la prima scelta terapeutica perché non sarebbe accettabile proporre una terapia infusiva di lunga durata che i bambini non sopporterebbero.

La CRF ha riesaminato:

- le indicazioni attualmente rimborsate per deferasirox. In particolare, il farmaco è prescrivibile in alternativa a deferoxamina nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni nei pazienti con beta talassemia major di età  $\geq 6$  anni mentre tra i 2 e 5 anni e nei pazienti con emotrasfusioni non frequenti o che presentano altre forme di anemia (a partire dai 2 anni) o sindromi talassemiche (a partire dai 10 anni), l'impiego deve avvenire solo in presenza di controindicazioni a deferoxamina o se questa risulta inadeguata;

- la letteratura pubblicata dal 2008 ad oggi, con particolare riferimento agli RCT di confronto diretto tra deferasirox e deferoxamina e alle Revisioni sistematiche che abbiano valutato efficacia e sicurezza del farmaco. In particolare, sono stati pubblicati:
  - o un RCT multicentrico di fase II (studio CORDELIA, Pennell DJ et al. Blood 2017) che ha confrontato deferasirox con deferoxamina in 197 pazienti con un'età media di 20 anni circa, affetti da beta talassemia major, trasfusione dipendenti (i pazienti avevano effettuato una media di 315 trasfusioni in 20 anni nel braccio deferasirox e 298 nel braccio deferoxamina). Lo studio aveva l'obiettivo di valutare la non inferiorità di deferasirox rispetto al comparator nel rimuovere l'accumulo di ferro nel miocardio. Lo studio è durato un anno. L'esito primario era rappresentato dalla variazione del contenuto di ferro del miocardio ed il principale esito secondario dalla variazione del volume del ventricolo sinistro, entrambi valutati al termine dell'anno di osservazione. La posologia media è stata di  $36,7 \pm 4,2$  mg/kg/die nel braccio deferasirox e di  $41,5 \pm 8,7$  mg/kg/die nel braccio deferoxamina. La non inferiorità di deferasirox rispetto a deferoxamina è stata dimostrata; non si sono osservate, inoltre, differenze statisticamente significative tra i bracci per quanto riguarda il volume ventricolare.
  - o una revisione sistematica Cochrane [Bollig C et al. 2017] condotta con l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di deferasirox nel trattamento del sovraccarico di ferro in pazienti con talassemia. La revisione ha incluso 16 RCT condotti su un totale di 1.807 pazienti che hanno confrontato deferasirox con nessun trattamento, placebo oppure deferoxamina o deferiprone. In particolare, 9 studi (per un totale di 1.251 pazienti) hanno confrontato deferasirox con deferoxamina. In base ai risultati i due farmaci sembrano raggiungere un effetto simile in termini di riduzione dei depositi epatici di ferro e livelli di ferritina sierici quando impiegati in un rapporto di almeno 1 mg di deferasirox vs 1,8 di deferoxamina. Non è noto se ciò si traduca in un beneficio simile sul lungo termine rispetto alla riduzione della mortalità. Gli autori della RS hanno concluso che deferasirox può rappresentare un'opzione di 1° linea nei pazienti che preferiscono assumere questo farmaco ed un'alternativa nei pazienti in cui deferoxamina è controindicata o che hanno mostrato una scarsa compliance alla terapia per via sottocutanea.
- i consumi e la spesa regionali relativi al 2020, da cui emerge un utilizzo prevalente di deferasirox, imputabile alla via di somministrazione più comoda (orale) rispetto a quella di deferoxamina (infusione sottocute mediante pompa per 12 ore).

La CRF ha, infine, osservato che ad oggi permane una notevole differenza di costo tra i due trattamenti. Tuttavia, è attesa per marzo 2022 la scadenza della copertura brevettuale di deferasirox ed alcuni farmaci generici sono stati già autorizzati da EMA e risultano attualmente collocati in classe Cnn senza prezzo. E' possibile perciò attendersi un risparmio legato alla commercializzazione dei farmaci equivalenti a partire dall'anno prossimo.

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

**L01ED05 LORLATINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, pneumologo, internista), REGISTRO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) la cui malattia è progredita dopo: alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con un inibitore della tirosin chinasi (TKI) ALK; oppure crizotinib e almeno un altro TKI ALK”.**

**DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 183 del 2 Agosto 2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di lorlatinib per l'uso “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) la cui malattia è progredita dopo alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con un inibitore della tirosin chinasi (TKI) ALK; oppure crizotinib e almeno un altro TKI ALK”. Il Parere del gruppo di lavoro GReFO su lorlatinib era già stato approvato dalla CRF nella riunione del 8 ottobre 2020, 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\\_08-ottobre-2020.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_08-ottobre-2020.pdf) ).

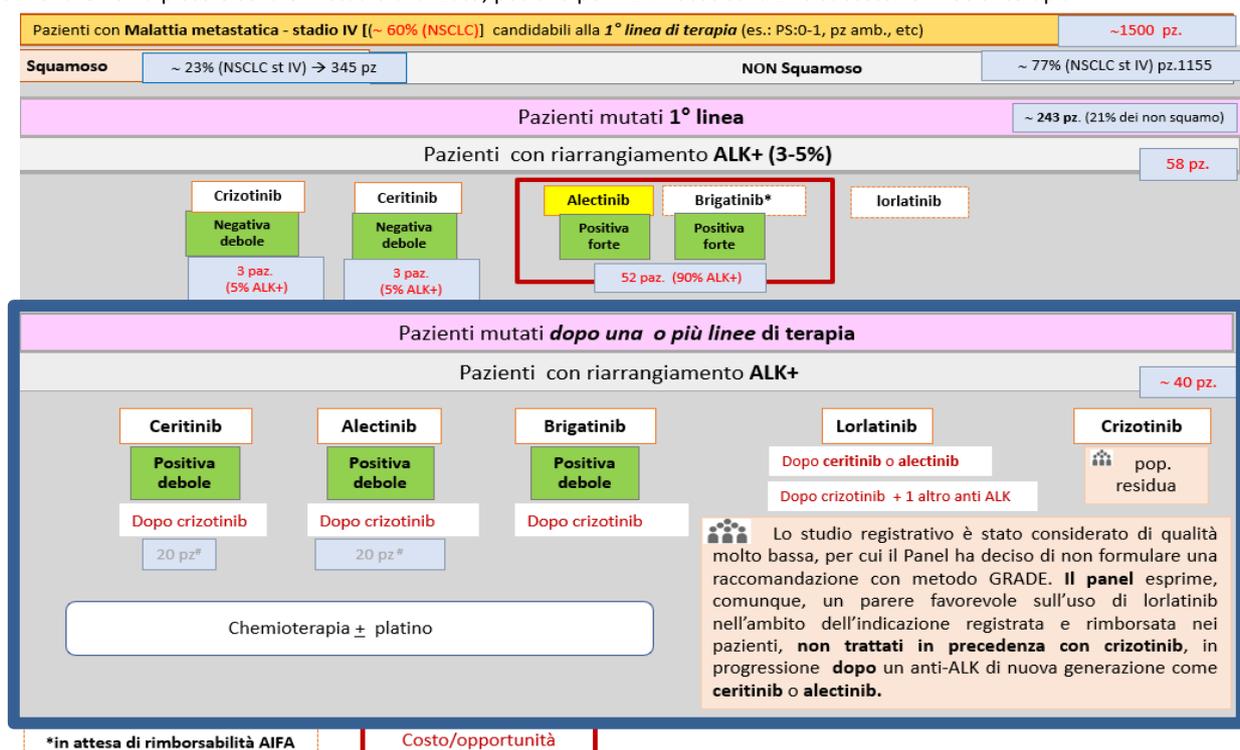
L'utilizzo di lorlatinib dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA.

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

**Trattamento:** Lorlatinib (dopo ceritinib o alectinib) e Lorlatinib (dopo crizotinib e almeno un altro inibitore ALK)

**Parere del Panel:** Lo studio registrativo di lorlatinib è uno studio osservazionale multi-coorte che ha analizzato l'efficacia di lorlatinib dopo precedenti trattamenti con anti-alk (anche diversi da crizotinib), tale studio è stato considerato dal Panel di qualità **molto bassa**; pertanto, è stato deciso di non formulare una raccomandazione con metodo GRADE. Il panel esprime, comunque, un **parere favorevole sull'uso di lorlatinib nell'ambito dell'indicazione registrata e rimborsata nei pazienti, non trattati in precedenza con crizotinib, in progressione dopo un anti-ALK di nuova generazione come ceritinib o alectinib.**

**Fig. 1.** Flow chart per la definizione del posto in terapia degli inibitori ALK per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato, positivo per ALK. Focus sulla 2° o successive linee di terapia



**Nota:** Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA

**ELIMINAZIONE DAL PTR DI PRINCIPI ATTIVI NON PIU' DISPONIBILI IN COMMERCIO**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF decide di eliminare dal PTR i seguenti principi attivi poichè non sono più disponibili in commercio prodotti che li contengano, in seguito a mancato rinnovo / revoca dell'AIC per rinuncia o cessazione della commercializzazione da parte del Titolare AIC:

**B01AB08 - Reviparina**

**H05BA01 - Calcitonina di salmone**

**J01MA03 – Pefloxacina**

**J05AP07 – Daclatasvir**

**M09AB02 - Collagenasi di *C. hystoliticum***

*I documenti PTR n. 327\* e 329\* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*