

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 15173 del 04/08/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/15764 del 03/08/2022

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO DI MAGGIO E GIUGNO 2022 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE.

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA

Firmatario: MAURIZIA ROLLI in qualità di Responsabile di settore

**Responsabile del
procedimento:** Maurizia Rolli

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. 13687 del 14/07/2022, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 17 marzo e 14 aprile 2022;
- il 19 maggio ed il 23 giugno 2022 la CRF si è riunita nuovamente;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

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

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

Richiamati:

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

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

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

- la deliberazione di Giunta Regionale n. 111 del 31 gennaio 2022 recante "Approvazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione e della trasparenza 2022-2024, di transizione al Piano integrato di attività e organizzazione di cui all'art. 6 del D.L.N.80/2021";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

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

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 6229 del 31/03/2022 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Settore Assistenza Ospedaliera della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

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

Maurizia Rolli

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 19 MAGGIO E 23 GIUGNO 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

A07AA12 FIDAXOMICINA – os, H OSP, SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento delle infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI) note anche come diarrea associata a C. difficile (CDAD) nei pazienti adulti e pediatrici con un peso corporeo di almeno 12,5 kg. Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di medicinali antibatterici.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento negli adulti delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile* infections) note anche come diarrea associata a C. difficile (CDAD – C. difficile associated diarrhoea). Può essere prescritto da Centri ospedalieri e territoriali dell'SSN in pazienti con diagnosi microbiologica di CDI/CDAD (GDH positivo oppure con tossina A e/o B positiva per il trattamento:

- del primo episodio in:

- pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di prima scelta (vancomicina e metronidazolo)

oppure

- pazienti ad alto rischio di recidiva come:

- paziente immunocompromesso (trapiantato, sotto chemioterapia antitumorale, HIV positivo/AIDS, altre immunodeficienze) oppure
- paziente con altre gravi patologie concomitanti.

- degli episodi successivi al primo:

- trattamenti delle infezioni ricorrenti da CD”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco tenuto conto:

- delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili;
- delle raccomandazioni contenute nelle LG internazionali più recenti (ECSMID 2021, IDSA 2021) sul trattamento delle infezioni da *Clostridioides*;
- dei dati epidemiologici nazionali e locali;
- della necessità di ridurre il rischio di recidive in quanto fattore prognostico sfavorevole per il rischio di sviluppare successive ulteriori recidive di CDI anche gravi;
- dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA;
- del costo del trattamento con fidaxomicina, molto più elevato rispetto a vancomicina;

esprime parere favorevole all'inserimento di fidaxomicina in PTR con le seguenti considerazioni rispetto al posto in terapia:

- a. che per il trattamento del 1° episodio, la vancomicina debba essere considerata l'antibiotico di scelta nei seguenti scenari clinici:
 - pazienti con CDI lieve/moderata;
 - pazienti con CDI ad alto rischio di recidiva¹;
 - pazienti con CDI grave²
- b. che per il trattamento del 1° episodio, vancomicina o fidaxomicina debbano essere considerate gli antibiotici di scelta nel seguente scenario clinico:
 - pazienti con CDI grave² ad alto rischio di recidiva.

¹ Secondo la definizione del CDC si intende per CDI ricorrente un test di laboratorio positivo per CDI nelle feci diarroiche dopo la fine del trattamento per CDI che si verificano > 4 settimane e < 8 settimane dopo l'inizio dell'episodio precedente.

² CDI grave: è caratterizzata dalla presenza dei seguenti segni/sintomi associati a positività per diarrea da *C. difficile*: temperatura >38,5°C, conta leucocitaria >15 x 10⁹/L, incremento della creatinina sierica (>50% al di sopra dei valori al basale), distensione dell'intestino crasso, deposizione di grasso pericolonica o ispessimento della parete del colon all'imaging.

- c. **che per il trattamento della 1° recidiva vancomicina o fidaxomicina debbano essere considerate gli antibiotici di scelta nei seguenti scenari clinici:**
- pazienti con CDI lieve/moderata,
 - pazienti con CDI ad alto rischio di recidiva
- per entrambi gli scenari, la vancomicina potrà essere scelta a condizione che il 1° episodio di CDI abbia risposto al trattamento con vancomicina correttamente somministrata per dosi e durata.
- d. **che per il trattamento della 1° recidiva fidaxomicina debba essere considerata l'antibiotico di scelta nei seguenti scenari clinici:**
- pazienti con CDI grave,
 - pazienti con CDI grave ad alto rischio di recidiva.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF al fine di esprimersi rispetto all'inserimento in PTR di fidaxomicina l'ha rivalutata, considerando in particolare:

- le prove di efficacia e sicurezza disponibili per fidaxomicina nel trattamento delle CDI (per maggiori dettagli ref. verbale della riunione di aprile 2022: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-aprile-2022-da-pubblicare.pdf);
- le valutazioni effettuate dai Panel estensori delle LG ESCMID ed IDSA che hanno informato le raccomandazioni formulate rispetto al posto in terapia del farmaco nel trattamento del 1° episodio di CDI e delle recidive;
- i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA e riportati nel Piano terapeutico per la prescrizione del farmaco prodotto nel 2013 al momento della negoziazione. In particolare, fidaxomicina è rimborsata per:
 - o il trattamento del 1° episodio di CDI in pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di 1° scelta (vancomicina o metronidazolo³); oppure
 - o nei pazienti ad alto rischio di recidive: immunocompromessi (trapiantati, in chemioterapia, con infezione da HIV/AIDS, con altre immunodeficienze) o con altre patologie gravi concomitanti; oppure
 - o per il trattamento degli episodi di CDI successivi al 1° in caso di infezione ricorrente.
- le motivazioni alla base della richiesta degli specialisti infettivologi di rivedere il parere relativo all'inserimento del farmaco in PTR;
- i dati epidemiologici locali, prodotti dalla AUSL della Romagna, e nazionali raccolti nell'ambito del programma di Sorveglianza delle CDI, che indicano che un 7-14% delle CDI che hanno inizialmente risposto alla terapia antibiotica danno successivamente luogo a recidiva. I dati locali indicano che attualmente il 100% delle CDI trattate con terapia antibiotica (essenzialmente con vancomicina) rispondono in caso di recidiva alla risomministrazione della terapia. Pertanto, la comparsa di recidiva dopo la guarigione di un 1° episodio non sembra associarsi alla comparsa di resistenza;
- i costi del trattamento di un episodio di CDI con vancomicina e fidaxomicina, calcolati sulla base del prezzo di cessione alle Aziende sanitarie del SSN, da cui emerge che il trattamento con fidaxomicina si associa ad una spesa nettamente più elevata rispetto a vancomicina.

³ Attualmente, metronidazolo non è considerato tra le opzioni di 1° scelta nel trattamento delle CDI essendo disponibili farmaci che presentano un miglior profilo di sicurezza

A09AA02 PANCRELIPASI – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica o specialisti: internista, oncologo, gastroenterologo, pediatra), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia sostitutiva con enzimi pancreatici per l’insufficienza pancreatica esocrina dovuta a fibrosi cistica o altre condizioni (p. es. pancreatite cronica, pancreatectomia o cancro pancreatico)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della formulazione orale di pancrelipasi da 35.000 U al fine di rendere disponibile una formulazione più concentrata di principio attivo per l’uso clinico. Tale formulazione è classificata in classe A PHT ed è prescrivibile mediante ricetta ripetibile limitativa da parte dei Centri fibrosi cistica e dei seguenti specialisti: internista, oncologo, gastroenterologo e pediatra.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La formulazione di pancrelipasi classificata in classe A RR (capsule RM da 10.000 U) è già presente in PTR. Recentemente (G.U. n. 42 del 19.02.2022) è stata negoziata la rimborsabilità di una nuova formulazione orale in capsule gastroresistenti da 35.000 U. Tale formulazione è stata classificata in classe A PHT RRL, con prescrizione da parte dei Centri per la fibrosi cistica e degli specialisti internista, oncologo, gastroenterologo e pediatra.

In base alle indicazioni registrate non vi sono differenze di ambito clinico d’impiego tra le formulazioni a diversa concentrazione di pancrelipasi.

Il vantaggio potenziale della formulazione da 35.000 U è quello di consentire di raggiungere nei pazienti che necessitano di dosaggi più elevati di enzimi la posologia target con un minor numero di capsule.

La individuazione dei prescrittori attraverso il regime di fornitura definito da AIFA è utile a garantirne un uso clinico appropriato.

A10BD24 SITAGLIPTIN E ERTUGLIFLOZIN – os, A/100 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, geriatra), SCHEDA AIFA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 come terapia aggiuntiva alla dieta e all’esercizio fisico:

- per migliorare il controllo glicemico quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti della associazione ertugliflozin/sitagliptin non forniscono un adeguato controllo glicemico;
- in pazienti già in trattamento con l’associazione ertugliflozin e sitagliptin in compresse separate”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’associazione preconstituita di ertugliflozin e sitagliptin in PTR.

L’associazione è classificata in classe A/Nota AIFA 100 RRL (prescrizione dei Centri diabetologici). La prescrizione da parte dei Centri diabetologici deve avvenire mediante la “Scheda di valutazione e prescrizione di inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4 nel trattamento del diabete mellito tipo 2” disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-100>.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella G.U. n. 124 del 29.05.2022 è stata pubblicata la determina con la quale è stata negoziata la rimborsabilità in classe A/Nota AIFA 100 RRL (prescrizione dei Centri diabetologici) per l’associazione preconstituita di ertugliflozin/sitagliptin.

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento dell'associazione in PTR, in quanto:

- i singoli componenti sono già presenti in PTR;
- al momento dell'inserimento di ertugliflozin in PTR l'associazione con sitagliptin era stata valutata ma non inserita unicamente in quanto classificata in classe C per la non volontà della Ditta di negoziarne la rimborsabilità (vedi verbale della riunione della CRF del 23 gennaio 2020, https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_23-gennaio-2020.pdf)

A10BK03 EMPAGLIFLOZIN – os, A RRL (prescrizione dei Centri ospedalieri o specialisti: internista, endocrinologo, geriatra, cardiologo), PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA, PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di empagliflozin al trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti. Come per sacubitril/valsartan e dapagliflozin anche la prescrizione di empagliflozin per tale indicazione, dovrà avvenire da parte degli specialisti che operano nell'ambito degli Ambulatori dello scorporo già identificati dalla Regione Emilia-Romagna. È prevista la compilazione del Piano terapeutico web based di AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Come già sottolineato al momento dell'inserimento di dapagliflozin in PTR (vedi verbale della riunione del 20.01.2022, https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_20-gennaio-2022-da-pubblicare.pdf), tenuto conto del ruolo che gli SGLT2 inibitori hanno nella terapia ipoglicemizzante, la CRF ritiene che nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e scorporo cardiaco sintomatico, la decisione di aggiungere dapagliflozin o empagliflozin alla terapia in corso debba essere assunta in collaborazione con lo specialista diabetologo al fine di poter ottimizzare contestualmente l'intera terapia ipoglicemizzante.

Si rammenta l'importanza di un'adeguata anamnesi farmacologica in occasione della prescrizione del farmaco al fine di evitare che empagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente a scopo ipoglicemizzante.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell'ambito degli SGLT2 inibitori, prima dapagliflozin e più recentemente empagliflozin hanno ottenuto la rimborsabilità SSN per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti.

Entrambi i farmaci sono stati classificati in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo e geriatra), PHT e la prescrizione deve avvenire da parte dei Centri individuati dalle Regioni attraverso la compilazione di un Piano terapeutico AIFA web based, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Sia per dapagliflozin che per empagliflozin l'indicazione è associata ad uno solo dei due dosaggi commercializzati che per entrambi i farmaci è di 10 mg una volta al giorno; inoltre per entrambi non è necessaria la titolazione.

È, tuttavia, previsto che in caso di associazione a regimi ipoglicemizzanti, in particolare se contenenti insulina o sulfoniluree, la posologia di tali farmaci venga rivalutata al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Nei pazienti con insufficienza epatica grave è previsto che dapagliflozin venga somministrato ad una posologia iniziale più bassa (5 mg/die) che, se tollerata, può essere aumentata a 10 mg/die in un secondo tempo; empagliflozin non è raccomandato in quanto l'esperienza clinica in questo setting è limitata.

Secondo quanto riportato in RCP, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, empagliflozin 10 mg può essere iniziato o continuato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca fino a un valore di eGFR pari a 20 ml/min/1,73 m² (CrCl pari a 20 ml/min.) mentre non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o dializzati poiché i dati a supporto dell'uso in questi pazienti sono insufficienti a causa della limitata esperienza. Non è raccomandato iniziare la terapia con dapagliflozin nei pazienti con GFR < 25 mL/min.

Rispetto alla terapia farmacologica, il Piano terapeutico AIFA prevede per entrambe gli SGLT2 inibitori che il paziente sia eleggibile se già sottoposto al miglior trattamento farmacologico tollerato per lo scompenso cardiaco, che deve includere almeno uno tra:

- ACE inibitore
- sartano
- ARNI (sacubitril, disponibile come associazione precostituita con valsartan)

E

almeno uno tra:

- beta-bloccante
- diuretico
- antialdosteronico.

Nelle Linee Guida ESC 2021 è raccomandata l'introduzione nella terapia farmacologica a lungo termine dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione ridotta delle principali classi di farmaci che hanno dimostrato, in base alle prove di efficacia disponibili, un beneficio in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità e cioè: beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici antialdosteronici, ARNI e SGLT2 inibitori (dapagliflozin ed empagliflozin).

La terapia di combinazione tra i farmaci appartenenti a tali classi deve tenere conto della risposta clinica e della tollerabilità nel singolo paziente.

A16AA07 METRELEPTINA – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi confermata di lipodistrofia parziale familiare o di lipodistrofia parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons), in presenza di TUTTI i seguenti criteri:

- 1) HbA1c ≥8% e/o TG a digiuno ≥500 mg/dL;
- 2) NASH/NAFLD/epatomegalia o ≥ 1 episodio di pancreatite o malattia cardiovascolare e/o cardiomiopatia o insufficienza renale (albuminuria e/o proteinuria) o insulinemia a digiuno ≥ 30 μU/ml e/o >300 μU/ml durante OGTT;
- 3) risposta non adeguata alla terapia convenzionale di supporto (antidiabetica, ipolipemizzante, antiipertensiva, antidolorifica) al dosaggio massimo tollerato”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di metreleptina “in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) parziale familiare o da LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età ≥12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato” (GU n. 119 del 23 maggio 2022).

Il farmaco è rimborsato in classe H RRL con prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra, in presenza di TUTTI i seguenti criteri:

- 1) HbA1c $\geq 8\%$ e/o TG a digiuno ≥ 500 mg/dL;**
- 2) NASH/NAFLD/epatomegalia o ≥ 1 episodio di pancreatite oppure malattia cardiovascolare e/o cardiomiopatia oppure insufficienza renale (albuminuria e/o proteinuria) oppure insulinemia a digiuno ≥ 30 μ U/ml e/o > 300 μ U/ml durante test da carico di glucosio (OGTT);**
- 3) risposta non adeguata alla terapia convenzionale di supporto (antidiabetica, ipolipemizzante, antiipertensiva, antidolorifica) al dosaggio massimo tollerato.**

La prescrizione da parte dell'unico Centro regionale per la diagnosi, trattamento e follow up della lipodistrofia generalizzata o parziale (UOC Endocrinologia della AOU di Bologna) deve avvenire mediante la Scheda di prescrizione cartacea AIFA, che definisce sia i criteri di rimborsabilità sia i criteri per la prosecuzione del trattamento in regime SSN. La prosecuzione a carico SSN, da valutare dopo 1 anno di trattamento, è consentita soltanto in caso di miglioramento clinico definito come una riduzione dell'HbA1c $\geq 1,0\%$ e/o dei trigliceridi a digiuno $\geq 30\%$.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Sindrome da lipodistrofia (LD) è una malattia rara che comprende quadri clinici e genetici molto eterogenei; può essere su base genetica o acquisita (probabilmente su base autoimmune) ed è potenzialmente pericolosa per la vita. Si caratterizza per la carenza o l'accumulo progressivo e irreversibile del tessuto adiposo in selezionate parti del corpo con differenze nell'entità e nella sede in rapporto ai vari quadri clinici. Solitamente le alterazioni del tessuto adiposo sono più evidenti nelle donne. Nei casi più gravi si determinano bassi livelli di leptina circolante, un ormone che regola in particolare l'omeostasi energetica, il metabolismo del glucosio e dei grassi.

A seconda dell'eziologia e della distribuzione della perdita di grasso, si possono riconoscere 4 sottogruppi principali: la lipodistrofia generalizzata (GL) congenita o acquisita e la lipodistrofia parziale (PL) familiare o acquisita.

L'indicazione di metreleptina "in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence)" a partire dai 2 anni di età è rimborsata da marzo 2020 (G.U. n. 72 del 19.03.2020) ed è stata inserita in PTR nella riunione della CRF del 25 giugno dello stesso anno (si veda il verbale della riunione della CRF del 25 giugno 2020: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_25-giugno-2020.pdf).

L'indicazione "in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato" è rimborsata dal 24 maggio 2022, secondo i criteri sopra ricordati.

La LD parziale ha una prevalenza $< 0,3$ casi su 10.000 che si riduce a $< 0,03$ su 10.000 per le forme che presentano gravi alterazioni metaboliche [Myalepta. Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004218/0000. EMA/435156/2018. 31 May 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myalepta-epar-public-assessment-report_en.pdf].

I pazienti sviluppano alterazioni metaboliche quali ipertrigliceridemia ed insulino-resistenza/diabete responsabili a loro volta di comorbilità associate quali aterosclerosi, steatosi epatica, pancreatiti e conseguente ridotta aspettativa di vita. Le complicanze associate sia alle forme acquisite che congenite/familiari di GL e PL possono essere piuttosto gravi e richiedere trattamenti intensivi per tutta la vita del paziente; tali trattamenti possono dimostrarsi insufficienti al controllo della malattia.

Metreleptina è una leptina ricombinante che agisce come terapia sostitutiva, è somministrabile per via sottocutanea ad orari fissi quotidianamente, a dosaggi definiti sulla base del peso corporeo.

Il farmaco è accompagnato da un articolato programma di minimizzazione del rischio che prevede rivalutazioni periodiche del trattamento per verificare compliance, tecnica di somministrazione e sicurezza.

Per quanto riguarda la sicurezza, è previsto che nel postmarketing venga posta particolare attenzione ad eventi avversi quali pancreatiti, ipoglicemie e casi di linfoma a cellule T in quanto tali eventi avversi sono stati osservati nei pazienti trattati nel corso dello studio registrativo.

A16AB21 ATIDARSAGENE AUTOTEMCEL – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente (GMFC-MLD ≤ 1) e prima dell'inizio del declino cognitivo (QI ≥ 85)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di atidarsagene autotemcel per il “trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente (GMFC-MLD ≤ 1) e prima dell'inizio del declino cognitivo (QI ≥ 85),

indicazione per la quale il farmaco è rimborsato dal SSN.

L'unico centro individuato in Italia per la prescrizione e somministrazione del farmaco ha sede presso l'Ospedale S. Raffaele di Milano. E' previsto che la prescrizione avvenga attraverso il registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Atidarsagene autotemcel è classificato in classe H OSP. AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una malattia lisosomiale rara (si stima che interessi 1,1:100.000 nati vivi in EU), autosomica recessiva, causata dal deficit di arilsulfatasi A (ARSA) conseguente a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima.

La ridotta attività di ARSA comporta l'accumulo di sulfatidi nei lisosomi degli oligodendrociti, della microglia e di alcuni neuroni del SNC e del SN periferico con progressivi danni alla microglia, demielinizzazione, infiammazione e morte neuronale. Si verifica di conseguenza una perdita progressiva delle funzioni motorie e cognitive fino al decesso.

Sono descritte 3 forme cliniche, in base all'età di insorgenza dei sintomi:

- infantile tardiva (insorgenza ad un'età ≤ 30 mesi) [40-60% dei casi di MLD]
- giovanile [giovanile precoce (insorgenza ad un'età compresa tra 30 mesi e 6 anni) e giovanile tardiva (insorgenza ad un'età compresa tra 7 e 16 anni)] [20-40% dei casi di MLD]
- adulta (insorgenza ad un'età ≥ 17 anni) [18-20% dei casi di MLD]

La precocità di insorgenza dei sintomi rispetto all'età e la presenza di sintomi motori all'esordio si associano ad una maggior gravità e ad una più rapida progressione della MLD.

Atidarsagene autotemcel è una terapia genica contenente una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34+ che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano dell'arilsulfatasi A (ARSA).

È prevista un'unica somministrazione attraverso CVC. Prima dell'infusione della terapia genica è necessario il condizionamento mieloablativo per consentire l'attecchimento delle cellule.

L'intera procedura di prelievo delle cellule autologhe e di infusione del farmaco deve avvenire in un Centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)⁴. In Italia è stato individuato un unico Centro autorizzato alla somministrazione, presso l'Ospedale S. Raffaele di Milano.

Secondo quanto previsto in RCP, i pazienti sono tenuti a iscriversi e ad essere seguiti in uno studio di follow-up per comprendere meglio l'efficacia e la sicurezza sul lungo periodo del farmaco, con particolare riferimento al rischio di oncogenesi inserzionale.

B02BX08 AVATROMBOPAG – os, H RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di avatrombopag in PTR per l'indicazione: *"Trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva"*.

Considerato che avatrombopag condivide con lusutrombopag (già disponibile e inserito in PTR con Det. 23071 del 24/12/2020) l'indicazione terapeutica, il meccanismo d'azione e la via di somministrazione orale e presenta un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile, la CRF ritiene che, come per lusutrombopag:

- la gestione perioperatoria del paziente candidato preveda il controllo della conta piastrinica prima dell'inizio del trattamento e prima della procedura chirurgica;
- la consegna al paziente avvenga attraverso l'Erogazione Diretta.

Ai fini della selezione dei pazienti da trattare con entrambi questi farmaci dovrebbero essere considerati i criteri di inclusione ed esclusione dei rispettivi studi registrativi, sia rispetto al valore soglia delle piastrine sia rispetto al tipo di procedura chirurgica.

La CRF ritiene che nella scelta del farmaco da utilizzare nel singolo paziente il prescrittore debba tener conto anche del costo dei due trattamenti.

Avatrombopag è rimborsato dal SSN in classe H con ricetta ripetibile (RR).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La trombocitopenia, definita come una conta piastrinica (PC) < 150.000/ μ L, rappresenta una delle complicanze più comuni nei pazienti con epatopatia cronica (Chronic Liver Disease - CLD) indipendentemente dalla sua eziologia (virale, alcolica, metabolica, autoimmune ecc.). In letteratura è descritto che circa il 76% di questi pazienti presenta una PC compresa fra 100.000 e 150.000 e il 13% fra 50.000 e 100.000 [Afdhal et al. 2008]. In questi pazienti una conta piastrinica <50.000/ μ L è rara e, in assenza di prove certe sulla frequenza di questo dato, si stima che si verifichi solo dall'1% al 2,6% della popolazione di pazienti con CLD [Qureshi K, et al 2016].

La piastrinopenia è definita moderata con PC fra 50 e 100.000/ μ L, grave se le piastrine sono <50.000/ μ L.

Nella CLD i principali fattori che contribuiscono alla riduzione del numero di piastrine sono: la ridotta produzione epatica del fattore di crescita ematopoietico, trombopoietina, il sequestro delle piastrine nella milza e la soppressione del midollo osseo. Con una PC bassa il rischio di sanguinamento durante e dopo interventi chirurgici e procedure invasive aumenta. In uno studio, il 31% dei pazienti con CLD sottoposti a una procedura e con una conta piastrinica <75.000/ μ L aveva una complicanza emorragica correlata alla procedura stessa [Giannini EG, et al 2010].

⁴ I Centri devono essere accreditati JACIE

Va comunque osservato che è ancora controverso se per prevenire complicanze emorragiche sia necessario aumentare la PC. Fino a poco tempo fa la trasfusione di piastrine è stato l'unico trattamento disponibile per correggere la trombocitopenia clinicamente rilevante in pazienti candidati ad una procedura invasiva [Qureshi K, et al 2016]. Attualmente nessuna linea guida internazionale definisce lo stesso valore soglia di PC al di sotto della quale è necessaria una trasfusione prima di procedure invasive in questi pazienti [Maan R, et al 2015]. È generalmente accettato che molte procedure invasive come le biopsie epatiche possano essere eseguite in sicurezza con conte piastriniche superiori a 50-75.000/ μ L.

Avatrombopag è un agonista del recettore della trombopoietina (TPO) per somministrazione orale che agendo sulle cellule staminali emopoietiche stimola la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti (trombocitopoiesi) attraverso una via simile a quella utilizzata dalla TPO endogena.

B05AA07 IDROSSIETILAMIDO – ev, C OSP.

ELIMINAZIONE DAL PTR IN SEGUITO A SOSPENSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 231 "PLASMA EXPANDER. RAPPORTO TECNICO".

DECISIONE DELLA CRF

A seguito della decisione di EMA di sospendere le AIC dei farmaci a base di idrossietilamido nei Paesi della UE per ragioni di sicurezza (Nota informativa importante del 31 maggio 2022), la Commissione Regionale del Farmaco ha deciso di eliminare dal PTR tale principio attivo. Per quanto riguarda il Documento "Plasma expander. Rapporto tecnico" (Documento PTR n. 231*), la CRF decide di mantenerlo eliminando la parte che riguarda i prodotti a base di idrossietilamido.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Sul sito di AIFA è stata pubblicata la Nota informativa importante del 31 maggio 2022 relativa a "Soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES): sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio a seguito dell'uso continuativo in popolazioni controindicate di pazienti con aumentato rischio di gravi danni" [Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-soluzioni-per-infusione-contenenti-amido-idrossietilico-hes->].

Nella Nota viene sottolineato che, nonostante le restrizioni delle indicazioni decise dalle Autorità regolatorie (EMA ed AIFA) e nonostante le misure attuate per afforzare l'aderenza alle condizioni d'uso autorizzate, studi di farmacoutilizzazione condotti a partire dal 2018 hanno evidenziato che nella pratica clinica l'uso di questi plasma expander è proseguito in popolazioni controindicate.

Infatti, nel 2013 la revisione dei dati di sicurezza degli HES aveva evidenziato un aumento del rischio di alterazioni della funzione renale e mortalità nei pazienti con sepsi o in condizioni critiche, sottoposti ad espansione volemica. In conseguenza di ciò, EMA ha deciso inizialmente di limitare le indicazioni approvate per le specialità a base di HES e successivamente di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per i pazienti che necessitano di espansione volemica devono, quindi, essere considerate alternative terapeutiche secondo le pertinenti linee guida cliniche.

AGGIORNAMENTO DEI CRITERI DI PRESCRIZIONE DEI PCSK9 INIBITORI.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 138 del 15 giugno 2022 sono state pubblicate le determinazioni di rinegoziazione dei farmaci evolocumab ed alirocumab. In particolare sono aggiornati i registri web based AIFA al fine di prevedere, a partire dal 16.06.2022, come nuovo valore soglia per il C-LDL nella scheda di eleggibilità 70 mg/dl per i pazienti con età \leq 80 anni in prevenzione secondaria (prima era pari a 100 mg/dl), in linea con le prove di efficacia disponibili che sembrano indicare che una riduzione dei livelli di C-LDL consistente con il nuovo target comporti un beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti che presentano malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata nell'ambito della prevenzione secondaria.

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito il nuovo target di C-LDL e l'aggiornamento dei registri web based AIFA di alirocumab ed evolocumab.

J01DH56 IMIPENEM, CILASTATINA E RELEBACTAM – ev, H OSP, SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA (prescrivibilità riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere - CIO). E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per:

- trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), negli adulti.
- trattamento della batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a HAP o VAP, negli adulti.
- trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi negli adulti con opzioni di trattamento limitate.

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici".

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni, incluse HAP/VAP e batteriemie associate, 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, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per imipenem/cilastatina/relebactam nel trattamento delle infezioni ad eziologia certa o sospetta da Gram negativi resistenti ai carbapenemi, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Come stabilito da AIFA, la prescrizione è riservata all'infettivologo o, in sua assenza, a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO e deve avvenire mediante la Scheda di prescrizione cartacea elaborata dall'Agenzia. La rimborsabilità SSN è limitata al "trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni, incluse le HAP/VAP e batteriemie associate, 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".

AIFA ha riconosciuto ad imipenem/cilastatina/relebactam l'innovatività condizionata. Il farmaco è classificato in classe H OSP.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le infezioni da microrganismi resistenti/multi-resistenti rappresentano la prima causa di fallimento della terapia antibiotica in ambito ospedaliero. Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi principi attivi con lo scopo di bypassare i meccanismi alla base delle resistenze e ripristinare quindi l'efficacia della terapia antibiotica.

Relebactam è un inibitore non beta-lattamico delle beta-lattamasi di classe A e di classe C, comprese le KPC di classe A, le ESBL e le AmpC; non inibisce le metallo-betalattamasi o carbapenemasi di classe D.

E' disponibile in associazione preconstituita con imipenem/cilastatina.

Secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, l'associazione è inclusa nella "Reserve list" ovvero nella lista degli antibiotici/classi di antibiotici da impiegare per il trattamento delle infezioni, confermate o sospette, da microrganismi multi-resistenti, con l'obiettivo di preservarne l'efficacia evitandone un utilizzo diffuso su base empirica.

J01XA05 ORITAVANCINA – ev, H OSP, SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA (prescrivibilità riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere - CIO).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di infezioni complicate della cute o dei tessuti molli con eziologia dimostrata/sospetta da batteri Gram positivi sensibili, limitatamente alle seguenti condizioni:

- **prima linea, in pazienti inizialmente trattati in ambiente ospedaliero, in caso di necessità/possibilità di successiva gestione a domicilio;**
- **seconda linea, in pazienti per i quali si prevede di proseguire la gestione in ambiente ospedaliero”.**

ELIMINAZIONE DAL PTR DEI DOCUMENTI PTR N. 290 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO DALBAVANCINA” E N. 291 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI DALBAVANCINA”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per oritavancina per l’uso nel trattamento delle infezioni acute di cute e tessuti molli (ABSSSI) ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco. La prescrizione mediante la Scheda cartacea AIFA, utilizzabile per la prescrizione sia di dalbavancina sia di oritavancina, come stabilito da AIFA, è riservata all’infettivologo o, in sua assenza, a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO. La rimborsabilità SSN è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) quando si sospetta o si ha la certezza che l’infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili, limitatamente alle seguenti condizioni:

- **1° linea in pazienti inizialmente trattati in ambiente ospedaliero in caso di necessità/possibilità di successiva gestione a domicilio;**
- **2° linea in pazienti per i quali si prevede di proseguire la gestione in ambiente ospedaliero.**

Nel caso di dalbavancina, la attuale Scheda AIFA di prescrizione supera la Scheda regionale di prescrizione (Documento PTR n. 291) che viene eliminata dal PTR.

La CRF ritiene, inoltre, superato il Documento PTR n. 290 di valutazione di dalbavancina e decide di produrre un unico Documento di valutazione per entrambi gli antibiotici.

La Commissione sottolinea che per entrambi i farmaci gli studi registrativi hanno arruolato esclusivamente pazienti affetti da cellulite, ascessi maggiori e infezione del sito chirurgico; in coerenza con la definizione di ABSSSI i criteri FDA 2010 includono nella definizione pazienti con cellulite/erisipela, infezioni delle ferite chirurgiche, ascessi cutanei maggiori, infezioni delle ustioni con una superficie ≥ 75 cm² che appare arrossata, edematosa e/o presenta indurimento accompagnato da ingrossamento dei linfonodi o da sintomi sistemici (es. febbre).

In considerazione del diverso costo del trattamento con i due farmaci, la CRF raccomanda, nella scelta della opzione da impiegare, ove clinicamente possibile, di considerare anche il costo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le infezioni di cute e tessuti molli (ABSSSI) si presentano in forme cliniche differenti a seconda della sede anatomica coinvolta, dell’agente eziologico che le caratterizza, dell’estensione, della rapidità di progressione e della gravità. Le infezioni complicate coinvolgono i tessuti molli profondi. I batteri più frequentemente coinvolti sono quelli che colonizzano la cute, in particolare *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Nel caso di infezioni correlate alla assistenza, va considerata la possibilità che siano sostenute da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA).

La gestione delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli prevede spesso il ricovero, la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali, una terapia antibiotica infusione empirica ed eventualmente da modificare sulla base dei risultati batteriologici.

Gli antibiotici per la terapia empirica devono essere scelti tenendo conto delle manifestazioni cliniche, della gravità della natura dell'infezione di tipo extra-ospedaliero o correlata all'assistenza, della epidemiologia locale, di eventuali altre terapie precedenti, di eventuali allergie o intolleranze.

Dalbavancina ed oritavancina sono due lipoglicopeptidi, per i quali è autorizzata la somministrazione one shot per via ev per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti; per dalbavancina è autorizzata anche la posologia a due dosi, che prevede la somministrazione di una dose di carico, seguita da una seconda infusione a 7 giorni di distanza.

Dal punto di vista dello spettro di attività, entrambi gli antibiotici si sono dimostrati attivi in vitro sui seguenti Gram positivi: MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi ed enterococchi, inclusi gli enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) portatori di *vanB*, mentre solo oritavancina è risultata attiva anche sui ceppi VRE portatori del gene di resistenza *vanA*.

Dalbavancina è rimborsata SSN da giugno 2016 (GU n. 134 del 10.06.2016) ed era già stata inserita in PTR nella riunione di settembre 2016 con il Documento PTR n. 290, poi aggiornato dalla CRF a novembre dello stesso anno per tener conto della nuova posologia a dose singola ed il Documento PTR n. 291.

Oritavancina e dalbavancina sono state, rispettivamente, negoziate e rinegoziate all'inizio del 2022 (GU n. 66 del 19.03.2022).

Attualmente, i due antibiotici sono classificati in classe H OSP e sono prescrivibili da parte dell'infettivologo o in sua assenza di specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO attraverso un'unica Scheda AIFA cartacea, che ne definisce i criteri di rimborsabilità SSN.

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

DECISIONE DELLA CRF

Nella riunione del 19 maggio 2022 la Commissione Regionale del Farmaco ha approvato l'aggiornamento del "Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi. Anticorpi monoclonali nella profilassi pre-esposizione (PrEP) del COVID-19" (Documento PTR n. 332*) elaborato dal Gruppo di lavoro regionale. La CRF ne ha deciso l'immediata pubblicazione sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, e la tempestiva diffusione con Nota specifica alle Aziende sanitarie, stante la fase attuale della pandemia da SARS-CoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell'ambito del Gruppo di Lavoro, anche alla luce della disponibilità degli anticorpi monoclonali e dei farmaci antivirali, della suscettibilità delle varianti circolanti di SARS-CoV2 ed, infine, della disponibilità della associazione di anticorpi monoclonali con indicazione nella profilassi pre-esposizione (PrEP) rispetto alla quale ogni Azienda sanitaria deve definire le modalità organizzative per la individuazione e presa in carico dei pazienti candidati.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha condiviso l'aggiornamento di maggio del "Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi. Anticorpi monoclonali nella profilassi pre-esposizione (PrEP) del COVID-19" (Documento PTR n. 332) elaborato dal Gruppo di lavoro regionale.

In particolare, sono state riviste le raccomandazioni sull'uso degli anticorpi monoclonali e degli antivirali per il trattamento della COVID-19 lieve moderata alla luce:

- delle varianti circolanti di SARS-CoV2 e dei dati di suscettibilità disponibili, derivanti principalmente da studi in vitro, di tali varianti;
- della attuale disponibilità di anticorpi monoclonali ed antivirali attraverso la struttura commissariale;
- delle nuove modalità prescrittive autorizzate per l'associazione nirmatrelvir/ritonavir, che prevedono in particolare la possibilità di prescrizione diretta da parte dei MMG attraverso un Piano terapeutico specifico (disponibile in forma cartacea ed in via di informatizzazione sul sistema TS) e l'erogazione del farmaco attraverso la distribuzione per conto da parte delle farmacie convenzionate. Tale modalità si affianca alla

prescrizione specialistica attraverso il registro web based AIFA (di cui il Piano terapeutico condivide i criteri) e l'erogazione da parte delle Aziende sanitarie. Tale doppia modalità di prescrizione ed erogazione ha lo scopo di favorire un'ulteriore riduzione dei tempi che intercorrono tra diagnosi e prescrizione della terapia antivirale.

In considerazione della aumentata disponibilità dei farmaci per il trattamento della COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso una forma grave, il Gruppo di lavoro ha ritenuto non più necessaria l'introduzione di priorità di accesso dei pazienti alla terapia, mentre ha confermato le raccomandazioni rispetto alle scelte terapeutiche, sottolineando che, nella scelta del trattamento, si dovrà tenere conto in particolare dei dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, delle caratteristiche dei singoli pazienti (età, sesso, eventuali comorbidità e terapie farmacologiche concomitanti) e delle loro preferenze nonché della suscettibilità delle varianti circolanti di SARS-CoV2 ai farmaci disponibili.

Per quanto riguarda sotrovimab il Gruppo ha ritenuto che seppur la sua attività neutralizzante risulti fortemente ridotta in vitro contro la variante Omicron BA.2 (responsabile della quasi totalità dei casi di infezione nella nostra Regione, l'evidenza del mantenimento delle altre funzioni effettrici mediate dall'Fc suggerisca cautela prima di raccomandarne la totale dismissione dall'utilizzo clinico), anche in considerazione del fatto che non esistono, allo stato attuale, anticorpi efficaci contro BA.2 autorizzati a scopo terapeutico.

Sono state riviste le Tabelle delle interazioni di nirmatrelvir/ritonavir, in particolare per quanto riguarda gli immunosoppressori ciclosporina, everolimus e tacrolimus.

Nel Documento è stata, inoltre, aggiunta una sezione relativa alla profilassi pre-esposizione (PrEP) con tixagevimab/cilgavimab. Nel nostro Paese, l'associazione, disponibile da marzo 2022, è utilizzabile per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 in soggetti di età ≥ 12 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg con grave stato di compromissione del sistema immunitario, definita in accordo con i criteri di eleggibilità previsti dal registro web based AIFA, ed in presenza di sierologia negativa.

Essendo il farmaco indicato per una popolazione molto selezionata la cui gestione prevede frequenti controlli specialistici (grave stato di compromissione del sistema immunitario) il G.d.L. ha proposto che l'individuazione dei pazienti candidati alla PrEP e la gestione della somministrazione vengano affidate direttamente agli specialisti che hanno in carico questi pazienti, individuando al livello delle singole Aziende sanitarie le modalità organizzative più idonee.

L01AA05 CLORMETINA (gel) – loc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, dermatologo, internista).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 79 del 04.04.2022 della determina di negoziazione del gel di clormetina, classificato in classe H con regime di fornitura RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, dermatologo, internista) la Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR ed ha confermato il parere espresso nella riunione di gennaio 2020 rispetto all'individuazione di un unico Centro regionale per la prescrizione, tenuto conto della rarità del linfoma cutaneo a cellule T tipo Micosi Fungoide, della peculiarità del trattamento e della necessità di follow up del paziente in tempi ravvicinati per valutarne efficacia e tollerabilità (determina di aggiornamento del PTR n. 3966 del 09/03/2020, https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/det-3966_2020-aggiornamento-ptr-gennaio-2020.pdf).

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 335 “DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE. NINTEDANIB NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI ADULTI CON MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI (ILD) FIBROSANTI CRONICHE CON FENOTIPO PROGRESSIVO”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame il “Documento di indirizzo regionale. Nintedanib nel trattamento di pazienti adulti con malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo”, elaborato da un Gruppo di lavoro regionale multidisciplinare composto da professionisti coinvolti nella diagnosi e trattamento delleILD fibrosanti, lo ha approvato. Il Documento entra a far parte integrante del PTR (Documento PTR n. 335*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'estensione di indicazioni di nintedanib per somministrazione orale all'uso “negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo” è stata valutata nella riunione della CRF del 14 aprile 2022 (vedi verbale: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-aprile-2022-da-pubblicare.pdf). La CRF ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR, avvenuto con Determina n. 13687 del 14/07/2022 e ha deciso di convocare un Gruppo di Lavoro composto da uno pneumologo per ogni provincia, da un reumatologo in rappresentanza di ogni Area Vasta e da un radiologo al fine di condividere il posto in terapia di questo farmaco in un contesto che vede il coinvolgimento di diverse discipline cliniche.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha prodotto un Documento di indirizzo regionale che ha l'obiettivo di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo di nintedanib per somministrazione orale nel trattamento delleILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo.

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

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

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle cellule tumorali (TC) o \geq 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di atezolizumab in monoterapia per “il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle cellule tumorali (TC) o \geq 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di atezolizumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Trattamento: atezolizumab o pembrolizumab

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

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

Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

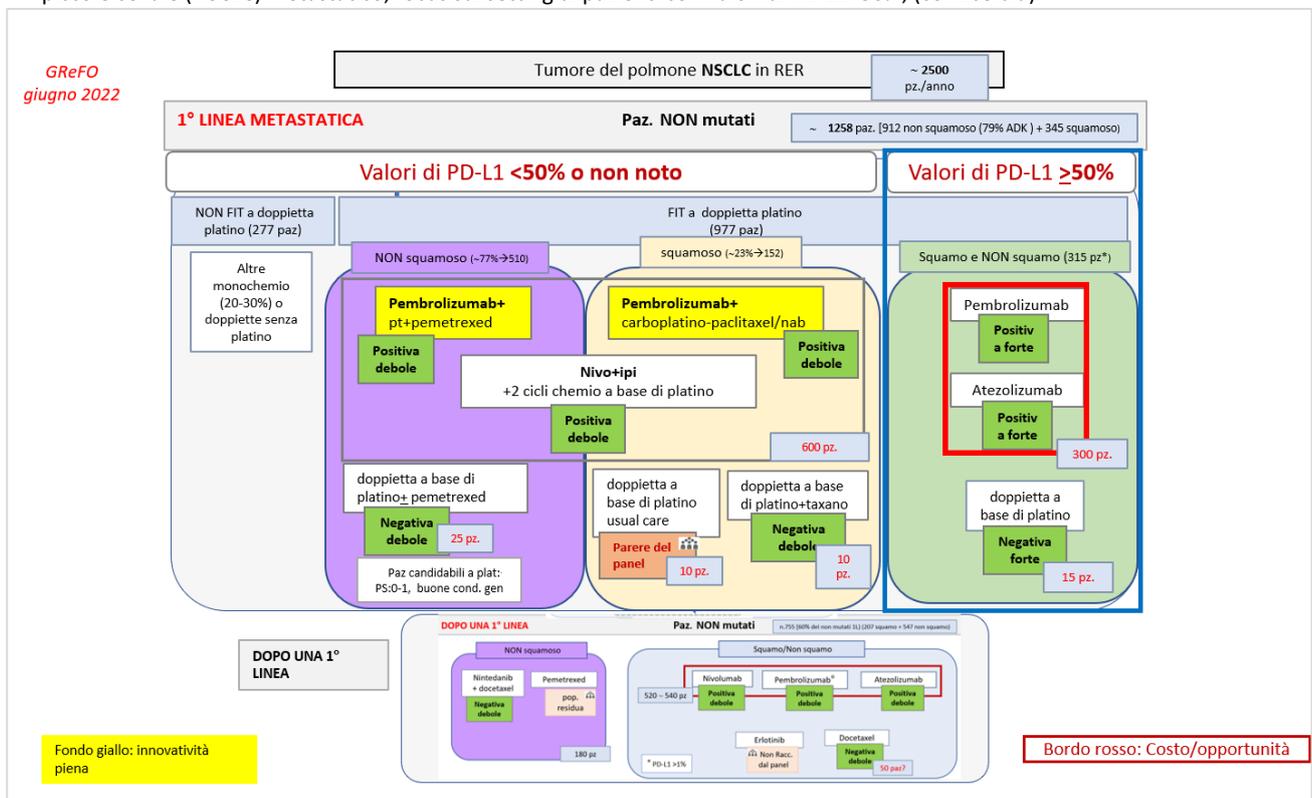
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, la doppietta chemioterapica a base di platino, in prima linea di terapia, non deve essere utilizzato.”

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

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

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



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

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

L01FX14 POLATUZUMAB VEDOTIN - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a bendamustina e rituximab per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e rituximab per l’indicazione rimborsata nel “trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche” ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Trattamento: polatuzumab+bendamustina+rituximab

Raccomandazione: SPLIT - equamente suddivisa fra **positiva debole** e **negativa debole**

Il Panel nella valutazione di polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e rituximab, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva). Ciò ha impedito la formulazione della raccomandazione, in quanto le due votazioni eseguite sul trattamento sono risultate equamente divise fra **negativa debole** e **positiva debole**. La **qualità delle prove** di efficacia e sicurezza è stata considerata bassa e il rapporto fra **benefici e rischi** incerto.

Trattamento: bendamustina+rituximab

Raccomandazione:

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

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

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)

L01XX52 VENETOCLAX - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza e non candidabili ad immunochemioterapia di prima linea tipo FCR”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le indicazioni rimborsate di venetoclax in associazione a obinutuzumab per il “trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

Setting 1: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea di terapia - in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)**Trattamento:** venetoclax + obinutuzumab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), con o senza delezione 17p o mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, **venetoclax in associazione a obinutuzumab**, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: inibitori della tirosin chinasi di Bruton (ibrutinib o acalabrutinib)**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **un inibitore della tirosin chinasi di Bruton, ibrutinib o acalabrutinib in monoterapia**, in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Accordo del Panel:

Poiché ai nuovi farmaci ibrutinib, acalabrutinib e venetoclax + obinutuzumab per il trattamento di prima linea della leucemia linfocitica cronica nel setting di pazienti NON candidabili a fludarabina, LESS FIT/UNFIT e in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, **a parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

Trattamento: obinutuzumab + clorambucile**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **obinutuzumab in associazione a clorambucile** in prima linea di terapia **non deve essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: clorambucile**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o della mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, clorambucile, in prima linea di terapia, **NON deve essere utilizzato**”.

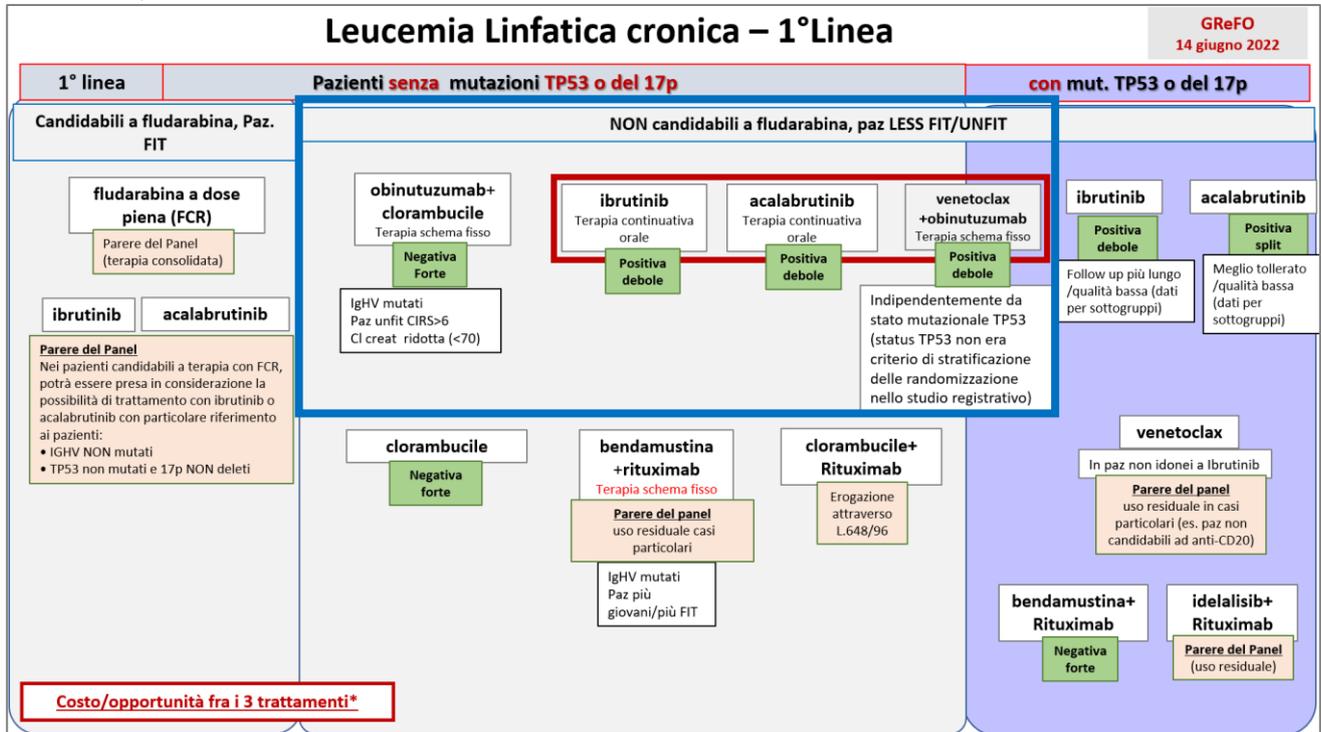
Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**.

Trattamento: bendamustina+rituximab**Parere del Panel:**

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, il panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina + rituximab** possa essere considerato residuale”.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica.

Setting 1: 1° Linea di terapia, in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)



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

* in considerazione delle casistiche studiate, il costo/opportunità per l'associazione venetoclax/obinutuzumab è applicabile ai pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina) in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p

Setting 2: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia - in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p

Trattamento: acalabrutinib

Raccomandazione:

 “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **acalabrutinib in prima linea di terapia, potrebbe/deve essere utilizzato**”

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

Trattamento: ibrutinib

Raccomandazione:

 “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **ibrutinib in prima linea di terapia, potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento bendamustina +rituximab

Raccomandazione:

 “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **Bendamustina in associazione a Rituximab NON deve essere utilizzato**”.

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

Trattamento: venetoclax in monoterapia

Parere del Panel:

“Il panel concorda che l’utilizzo di venetoclax in monoterapia nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 e non idonei a ibrutinib, possa essere considerato residuale, da riservare in casi particolari (es. pazienti non candidabili ad anti-CD20)”.

Trattamento: idelalisib + rituximab

Parere del Panel:

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza di delezione 17p o mutazione TP53, il Panel concorda che l’utilizzo di **idelalisib+rituximab** possa essere considerato residuale”.

Setting 3: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia – pazienti FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina)

Parere del Panel su acalabrutinib e ibrutinib:

“In assenza di studi nel setting specifico dei pazienti candidabili a terapia a base di fludarabina (FCR), il panel non formula una raccomandazione formale, tuttavia, ritiene che nei pazienti candidabili a terapia con FCR, con particolare riferimento ai pazienti:

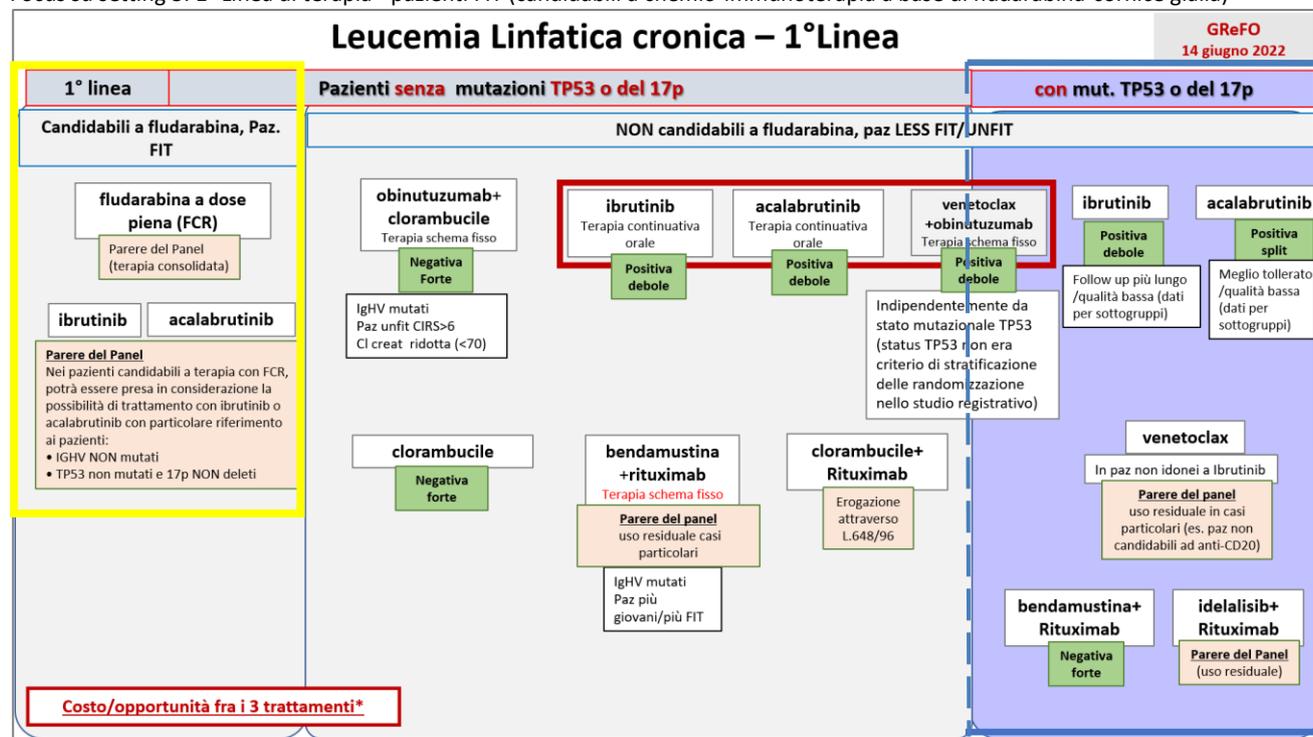
- IGHV NON mutati
- TP53 non mutati e 17p non deleti

potrà essere presa in considerazione la possibilità di trattamento con **ibrutinib** o **acalabrutinib**”.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica.

Focus su setting 2: 1° Linea di terapia, in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p (cornice blu)

Focus su setting 3: 1° Linea di terapia - pazienti FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina-cornice gialla)



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

* in considerazione delle casistiche studiate, il costo/opportunità per l’associazione venetoclax/obinutuzumab è applicabile ai pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina) in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p

Setting 4: Leucemia linfatica cronica (LLC) recidivata refrattaria -2° Linea di terapia e successive**Trattamento:** acalabrutinib**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **acalabrutinib** dopo una precedente terapia deve essere utilizzato”.

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

Trattamento: ibrutinib**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **ibrutinib** dopo una precedente terapia, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

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

Trattamento: venetoclax + rituximab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **venetoclax+rituximab**, dopo una precedente terapia, **deve/potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: bendamustina + rituximab**Parere del Panel:**

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l’uso di **bendamustina in associazione a rituximab** possa essere considerato residuale”.

Trattamento: idelalisib +rituximab**Parere del Panel:**

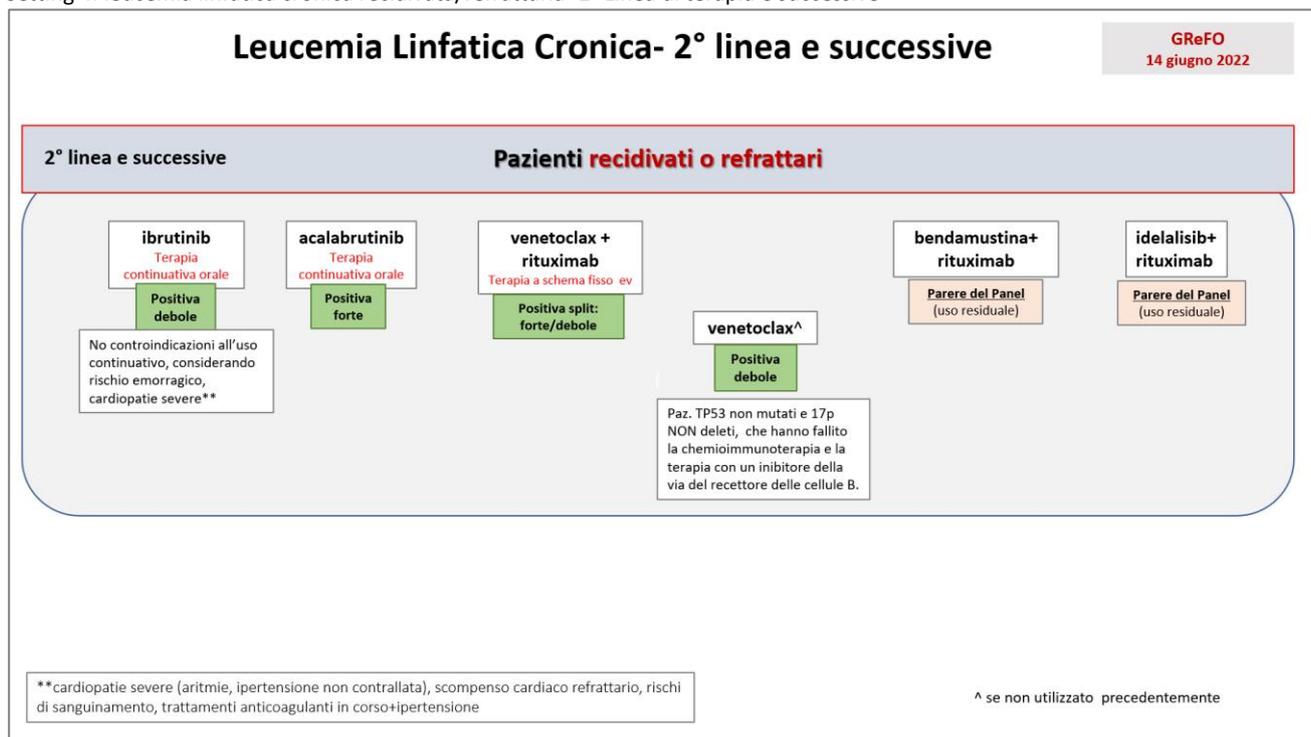
“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l’uso di **idelalisib+rituximab** possa essere considerato residuale”.

Trattamento: venetoclax monoterapia (≥ 3°Linea)**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, venetoclax in monoterapia potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

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

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Setting 4: leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria- 2° Linea di terapia e successive



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

TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO ORMONO- SENSIBILE (MHSPC)

L02BB04 ENZALUTAMIDE - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, urologo).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di uomini adulti con cancro della prostata metastatico ormono-sensibile (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in associazione con terapia di deprivazione androgenica".

L02BB05 APALUTAMIDE – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, urologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) in combinazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT)".

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) in combinazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT), con diagnosi di malattia a basso volume o ad alto volume e non candidabili a trattamento con docetaxel".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di enzalutamide ed apalutamide nel trattamento di uomini adulti con carcinoma della prostata metastatico ormono-sensibile (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in combinazione con terapia di deprivazione androgenica ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui trattamenti disponibili nello stesso setting di terapia, come di seguito riportato.

Trattamento: apalutamide o enzalutamide + terapia di deprivazione androgenica (ADT) - setting di malattia ad **alto volume**

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico **ormono-sensibile**, con malattia **ad alto volume**, un trattamento con un inibitore del segnale del recettore androgenico, **apalutamide*** o **enzalutamide** in associazione alla terapia di deprivazione androgenica (ADT), deve/potrebbe essere utilizzato”.

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

*prescrizione di apalutamide secondo i criteri di eleggibilità definiti nel Registro web based AIFA, con particolare riferimento ai pazienti con malattia ad alto volume la cui prescrizione è limitata ai pazienti non candidabili a docetaxel. Tutti i pazienti devono presentare almeno una metastasi ossea.

Trattamento: docetaxel + terapia di deprivazione androgenica (ADT) – setting di malattia ad **alto volume**

Parere del Panel:

“L’utilizzo della chemioterapia precoce (docetaxel + ADT), applicando lo schema dello studio Chartered, nel setting di pazienti con tumore prostatico metastatico ormonosensibile, con malattia ad alto volume, potrebbe essere considerato, in accordo alle indicazioni previste dalla Legge 648/96”.

Trattamento: apalutamide o enzalutamide + terapia di deprivazione androgenica (ADT) - setting di malattia **a basso volume**

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico **ormono-sensibile**, con malattia **a basso volume**, un trattamento con un inibitore del segnale del recettore androgenico, **apalutamide*** o **enzalutamide** in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT), deve/potrebbe essere utilizzato”.

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

Trattamento: terapia di deprivazione androgenica (ADT) - setting di malattia **a basso volume**

Parere del Panel:

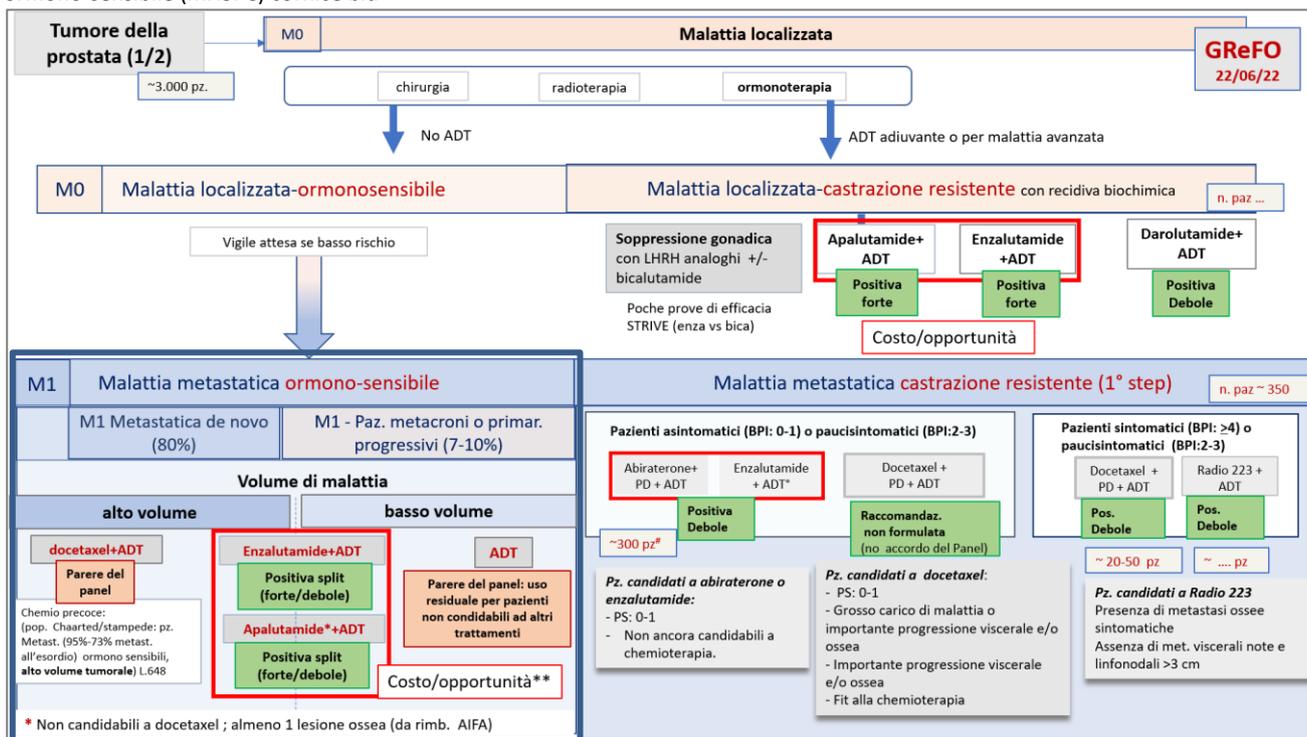
“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con tumore della prostata metastatico ormonosensibile, con malattia **a basso volume**, il Panel concorda che la terapia di deprivazione androgenica (ADT) possa essere considerata residuale”.

*prescrizione di apalutamide secondo i criteri di eleggibilità definiti nel Registro web based AIFA, con particolare riferimento ai pazienti con malattia ad alto volume la cui prescrizione è limitata ai pazienti non candidabili a docetaxel. Tutti i pazienti devono presentare almeno una metastasi ossea.

Accordo del Panel:

Poiché ai due farmaci inibitori del segnale del recettore androgenico, **apalutamide ed enzalutamide**, per il trattamento del tumore della prostata metastatico **ormono-sensibile**, sia nel setting dei pazienti con malattia ad alto volume non candidabili alla chemioterapia, sia nel setting dei pazienti con malattia a basso volume, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva (split fra forte e debole), il Panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata metastatico ormono-sensibile (mHSPC) cornice blu



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

**in considerazione della casistica studiata il costo/opportunità è applicabile ai pazienti a basso volume di malattia e nei pazienti ad alto volume di malattia non candidabili alla chemioterapia con docetaxel

Stime dell'uso atteso in fase di aggiornamento.

TUMORE DELLA PROSTATA NON METASTATICO, CASTRAZIONE RESISTENTE, ALTO RISCHIO DI SVILUPPARE MALATTIA METASTATICA

APPROVAZIONE DELL'AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI FORMULATE DAL PANEL GReFO.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco alla luce dell'aggiornamento delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione già rimborsata e inserita in PTR (Determina n. 7621 del 06/05/2020) di apalutamide per il "trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione NON metastatico (NM-CRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica" ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nello stesso setting di terapia, come di seguito riportato.

Trattamento: apalutamide e enzalutamide + ADT

Raccomandazione:

"Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, un trattamento con un inibitore del segnale del recettore androgenico di nuova generazione, apalutamide o enzalutamide in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) deve essere utilizzato".

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

Trattamento: darolutamide+ADT
Raccomandazione:

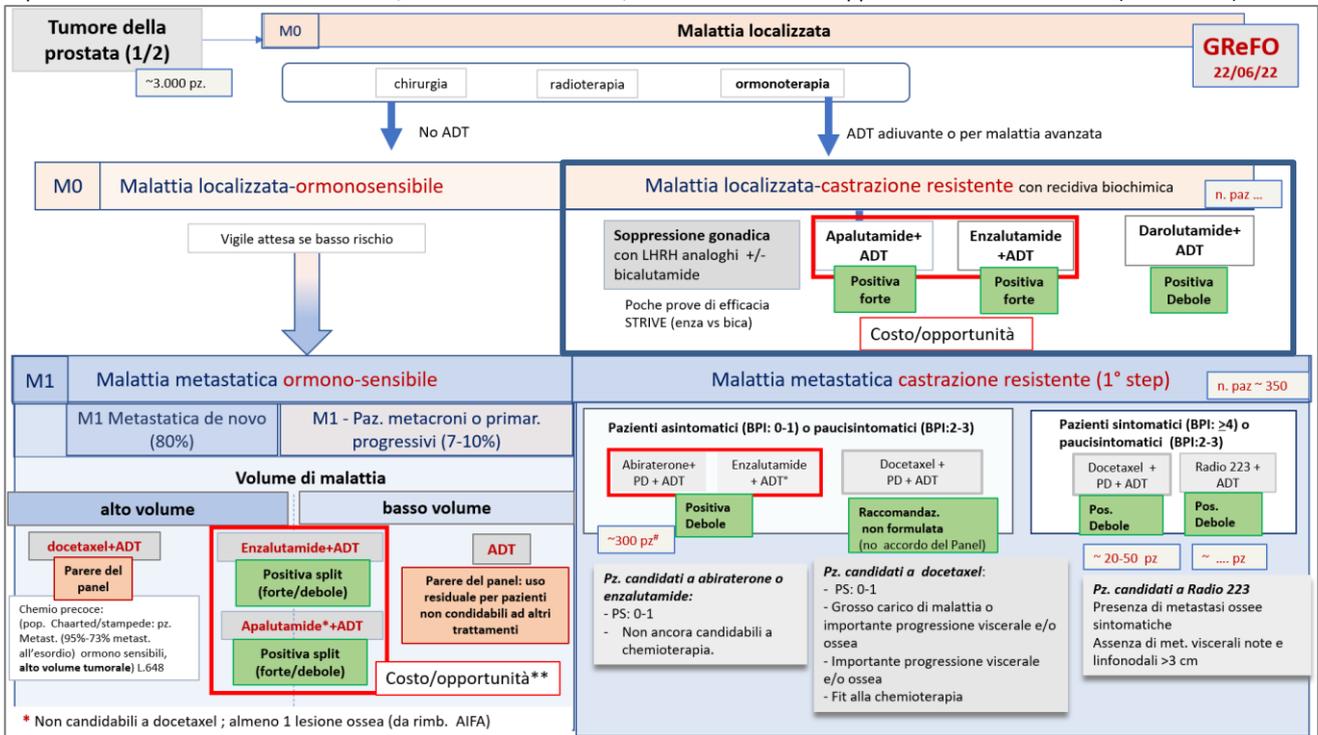
“Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, darolutamide in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Accordo del Panel

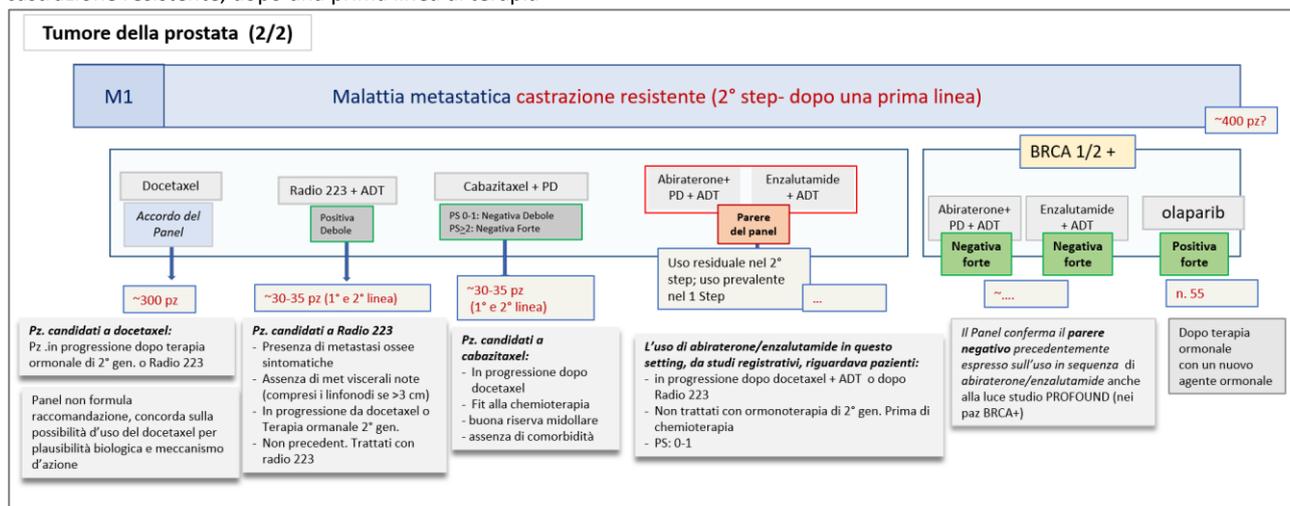
Poiché ai due farmaci inibitori del segnale del recettore androgenico, **apalutamide ed enzalutamide**, per il trattamento del tumore della prostata NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata. Focus sul setting di pazienti con tumore NON metastatico, castrazione resistente, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica (cornice blu)



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

**in considerazione della casistica studiata il costo/opportunità è applicabile ai pazienti a basso volume di malattia e nei pazienti ad alto volume di malattia non candidabili alla chemioterapia con docetaxel
Stime dell'uso atteso in fase di aggiornamento.

Figura 7. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata metastatico, castrazione resistente, dopo una prima linea di terapia


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

L04AA43 RAVULIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di ravulizumab per l'indicazione: “trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia,
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.”

Per questa indicazione il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione da parte dei Centri che sono già stati individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una malattia molto rara in cui l'attivazione non controllata del sistema del complemento determina manifestazioni correlate a emolisi intravascolare cronica, ridotta funzionalità del midollo osseo (anemia cronica anche grave, granulocitopenia e trombocitopenia) ed eventi tromboembolici che rappresentano la principale causa di morte in questi pazienti. Può presentarsi a qualsiasi età ma la diagnosi è più frequente in età adolescenziale o nella terza/quarta decade della vita. Ha una prevalenza in Europa di 15,9 per milione di abitanti e una incidenza di 1-1,5 per milione di nuovi nati. Unico farmaco finora approvato e rimborsato dal SSN dal 2008 per il trattamento della EPN è stato eculizumab.

Prima della sua introduzione, il trattamento dell'EPN era principalmente basato su terapie di supporto, allo scopo di controllare le manifestazioni cliniche della malattia (trasfusioni di sangue, somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoiesi, corticosteroidi o steroidi anabolizzanti, terapia con ferro, profilassi della trombosi e terapia trombolitica). Unico trattamento potenzialmente curativo è il trapianto di cellule staminali allogeniche (HSCT), ma a causa dell'elevata mortalità e morbilità peri-procedurale, l'HSCT è attualmente indicato solo in pazienti con EPN grave e non controllata con trattamenti alternativi.

Eculizumab è un mAb IgG2/4k selettivo e umanizzato che lega specificamente la proteina C5 della cascata del complemento terminale, inibendone la scissione durante l'attivazione del complemento in C5a (anafilotossina proinfiammatoria) e C5b; in questo modo previene la formazione del complesso terminale del complemento C5b-9 sulla membrana dell'eritrocita. Viene somministrato per via endovenosa secondo uno schema che dopo una fase di induzione di 4 settimane prevede una somministrazione ev ogni 14 giorni. Il brevetto di eculizumab risulta scaduto nel 2020 ed EMA a marzo 2022 ha aperto la procedura per la valutazione del suo primo biosimilare.

Ravulizumab è un mAb IgG2/4k che condivide con eculizumab lo stesso meccanismo d'azione e la Ditta farmaceutica che lo commercializza. Viene somministrato per via endovenosa secondo uno schema che, dopo una dose di carico, prevede una somministrazione ev ogni 8 settimane (a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico). La dose da somministrare si basa sul peso corporeo del paziente (vedi Tabella 1. RCP).

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

In ragione del regime posologico che prevede somministrazioni meno frequenti, il costo attuale di un trattamento con ravulizumab è inferiore a quello di eculizumab.

I costi della terapia con i due farmaci andranno riconsiderati non appena sarà disponibile il biosimilare di eculizumab.

L04AC16 GUSELKUMAB – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo, reumatologo, internista).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “da solo o in associazione a metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che hanno mostrato intolleranza a una precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per guselkumab “da solo o in associazione a metotrexato (MTX), per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che hanno mostrato intolleranza a una precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs)” ha:

- espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni del farmaco;
- approvato l'aggiornamento della raccomandazione n. 6 del documento “Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 7” (Documento PTR n. 209) elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci Biotecnologici in Reumatologia e Dermatologia, di seguito riportata.

Il Documento PTR n. 209 e la sua sintesi (Documento PTR n. 210) sono in corso di aggiornamento.

Quesito 6

Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare, ixekizumab, secukinumab, guselkumab* o ustekinumab*** i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs.

*ustekinumab non ha dimostrato efficacia nel trattamento della malattia assiale; guselkumab non ha dati certi su questa manifestazione clinica.

In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i biologici disponibili.

Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept o gli inibitori di IL-17 e IL 12/23, nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab, adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn;
- infliximab, adalimumab, golimumab o ustekinumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- certolizumab in caso di gravidanza.

In presenza di rilevante e prevalente interessamento cutaneo, la scelta dovrà essere condivisa con lo specialista dermatologo in considerazione del documento regionale Doc PTR n. 94 *“Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave.”*

Nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α , 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.**

N05AX15 CARIPRAZINA – os, A RR, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della schizofrenia in pazienti adulti”.

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

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco approva i contenuti del “Documento di confronto tra gli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti”, elaborato da alcuni dei suoi componenti, e lo inserisce in PTR. (Documento PTR n. 336*)

Contestualmente inserisce in Prontuario la cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto.

Nella riunione del 18.07.2019 aveva, infatti, preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto ed aveva deciso di sospendere il parere rispetto al suo inserimento in PTR in attesa di definire una raccomandazione che tenesse conto del rapporto costo/opportunità per l'uso degli antipsicotici in tale setting (vedi verbale della riunione: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/VerbaleCRF_18luglio2019.pdf).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico maggiore caratterizzato da un'alterazione marcata della percezione, dell'ideazione, dell'umore e del comportamento.

La complessità della malattia richiede un approccio terapeutico multimodale, di cui la terapia farmacologica è parte integrante.

A luglio 2019 la CRF ha deciso di definire raccomandazioni per l'uso prevalente degli antipsicotici (AP) nel trattamento di pazienti adulti con schizofrenia *“che tengano conto del rapporto costo/opportunità”*, sulla base delle seguenti considerazioni:

- “ - diversi antipsicotici con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti sono stati registrati negli ultimi anni.*
- complessivamente i dati disponibili sembrano indicare una efficacia sovrapponibile; non emergono infatti differenze di rilevanza clinica sul controllo dei sintomi e delle ricadute tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina. Inoltre, tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili perlopiù alla scarsa compliance che i pazienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi [RS AHRQ 2017].*
- i principi attivi attualmente disponibili presentano, tuttavia, un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (in termini di aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia), endocrinologici e cardiovascolari che possono ripercuotersi sulla compliance del paziente. Inoltre, la clozapina presenta importanti eventi avversi ematologici che ne limitano l'impiego nella pratica clinica ai pazienti che non rispondono alle altre opzioni disponibili e che obbligano ad un monitoraggio della crasi ematica.*
- per alcuni di questi farmaci, da più lungo tempo in commercio, sono disponibili farmaci equivalenti e questo determina notevoli differenze di prezzo tra loro “.*

A causa dell'emergenza COVID-19 tale argomento è stato sospeso e ripreso soltanto alla fine del periodo emergenziale.

La CRF, attraverso il contributo di alcuni suoi componenti, ha valutato le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della schizofrenia relativamente alla terapia farmacologica e ne ha condiviso le principali raccomandazioni, utilizzandole come riferimento per elaborare le proprie considerazioni sulla scelta dell'antipsicotico rispetto ai tre scenari clinici che ha individuato:

Scenario 1. pazienti che manifestano un primo episodio acuto di schizofrenia

Scenario 2. pazienti che manifestano un episodio di riacutizzazione nell'ambito della schizofrenia

Scenario 3. pazienti con schizofrenia resistenti al trattamento

Inoltre, la CRF ha elaborato le proprie considerazioni rispetto all'uso clinico delle formulazioni iniettabili long acting.

N07XX11 PITOLISANT – os, A RRL (prescrizione di Centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno o specialista: neurologo), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre l’eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (obstructive sleep apnea, OSA) nei quali l’EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l’OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre l’eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (obstructive sleep apnea, OSA) nei quali l’EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l’OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata; limitatamente ai pazienti nei quali il livello di persistenza dell’eccessiva sonnolenza diurna, nonostante la terapia primaria o nei casi in cui tale terapia non sia stata tollerata, corrispondano a quelli degli studi registrativi: punteggio sulla Epworth Sleepiness Scale (ESS) ≥ 12 ed in assenza di patologie cardiovascolari rilevanti”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pitolisant nell’indicazione: “per migliorare lo stato di veglia e ridurre l’eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (obstructive sleep apnea, OSA) nei quali l’EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l’OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata” ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri per il trattamento dei disturbi del sonno o specialista neurologo), PHT. Ai fini prescrittivi è prevista la compilazione del Piano terapeutico AIFA cartaceo che ne definisce i criteri di rimborsabilità e di eleggibilità al trattamento.

In analogia con quanto già deciso a suo tempo per solriamfetol (Determina n. 17075 del 17/09/2021) ed in accordo con quanto previsto dalle “Linee di Indirizzo per l’Organizzazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Persona con Sindrome delle Apnee Ostruttive in Sonno (OSA) in Emilia-Romagna” (DGR n. 2189 del 20/12/2021), è confermata la prescrizione da parte degli Ambulatori OSA di 2° livello.

La CRF ritiene di limitare l’erogazione sia di solriamfetol sia di pitolisant alla sola Distribuzione diretta, al fine di favorirne il monitoraggio dell’appropriatezza prescrittiva.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

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; nel lungo termine può determinarsi un danno endoteliale, infiammazione sistemica con stress ossidativo, alterazioni del profilo lipidico ed attivazione del sistema renina-angiotensina e dell’asse adreno-ipotalamoipofisario. L’OSA, inoltre, si associa ad un aumentato rischio di aritmie cardiache, di malattie cardio e cerebro-vascolari, di disordini metabolici, di 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 comprende modificazioni comportamentali, controllo del peso e terapie specifiche come il ricorso notturno al trattamento con Pressione Positiva continua delle vie aeree (CPAP), l’impiego di dispositivi odontoiatrici di avanzamento mandibolare, ed in casi selezionati Chirurgia ORL o Maxillo Facciale e terapia posizionale.

Pitolisant si aggiunge a solriamfetol nel trattamento farmacologico di tale patologia. Si tratta di un antagonista/agonista inverso del recettore H3 dell’istamina che aumenta l’attività dei neuroni istaminergici

del cervello, coinvolti nello stato di attivazione neurovegetativa dell'organismo (arousal). Pitolisant, inoltre, aumenta il rilascio nel cervello di acetilcolina, noradrenalina e dopamina.

In base alle indicazioni registrate e rimborsate è prevista la possibilità di utilizzo di pitolisant sia nei pazienti che continuano a manifestare eccessiva sonnolenza diurna nonostante la terapia primaria per l'OSA sia nei pazienti che non l'hanno tollerata.

R03AX32 IVACAFTOR, TEZACAFTOR ED ELEXACAFTOR – os, A RRL (prescrizione dei Centri per la cura della fibrosi cistica), REGISTRO WEB BASED AIFA, PHT.

R07AX02 IVACAFTOR (28 compresse) – 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 e superiore a 12 anni che hanno almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)”.

E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA per l'estensione all'uso nel trattamento della fibrosi cistica in pazienti di età pari e superiore a 12 anni, che sono eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione:

- di gating (genotipo F/G) oppure
- di funzione residua (genotipo F/RF) oppure
- non classificata (genotipo F/non classificato) oppure
- non identificata (genotipo F/non identificato).

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor al trattamento di pazienti con fibrosi cistica a partire dai 12 anni di età che presentano almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR). Rispetto a tale estensione AIFA ha negoziato la rimborsabilità SSN per i pazienti eterozigoti che presentano sul secondo allele una mutazione di gating (genotipo F/G) o di funzione residua (genotipo F/RF) o non classificata (genotipo F/non classificato) o non identificata (genotipo F/non identificato). A tale estensione è stata riconosciuta l'innovatività condizionata. Il farmaco è classificato in classe A RRL e la prescrizione da parte dei Centri per la fibrosi cistica deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento da questo definiti.

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, in particolare di ioni cloruro, attraverso la membrana cellulare.

Lo squilibrio nei livelli di ioni cloruro 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.

Sono state descritte più di 2.000 mutazioni. La mutazione delta F508 (F508del) è quella più frequentemente riscontrata (oltre l'80% dei pazienti con diagnosi di fibrosi cistica), mentre il 20% dei casi correla con altre 30 mutazioni.

Le mutazioni possono comportare deficit quantitativo o qualitativo della proteina canale codificata dal gene CFTR a livello di membrana ed in base al meccanismo con cui alterano la funzione di CFTR vengono convenzionalmente suddivise nelle seguenti classi:

- Classe I: produzione di una proteina difettosa
- Classe II: alterazioni nella processazione della proteina
- Classe III: alterazioni nella regolazione della proteina
- Classe IV: alterazioni nella conduttanza degli ioni cloruro
- Classe V: riduzione del quantitativo di proteina CFTR funzionale prodotta (ridotta trascrizione)

Le mutazioni di Classe I, II e III comportano una perdita pressochè completa della funzione di trasporto di CFTR, vengono definite “mutazioni a funzione minima” (MF) e portano generalmente al fenotipo classico della malattia, a maggior gravità clinica; le mutazioni delle classi IV e V si associano ad un fenotipo meno grave e sono definite “mutazioni a funzione residua” (RF).

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” e sono commercializzati come monocomponenti (solo ivacaftor) o associazioni, in formulazione orale. L’individuazione del paziente candidato al trattamento con ciascun farmaco/associazione avviene sulla base della/delle mutazioni di cui è portatore.

In particolare, 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. Nei pazienti eterozigoti è stata autorizzata e rimborsata SSN l’indicazione nei portatori sul secondo allele di una mutazione a funzione minima (MF). Più recentemente è stata approvata l’estensione dell’indicazione ai pazienti che presentano almeno una mutazione F508del. Tale estensione si è basata sui risultati di uno studio in cui sono stati arruolati pazienti eterozigoti che presentano sul secondo allele una mutazione di gating (genotipo F/G) o di funzione residua (genotipo F/RF) o non classificata (genotipo F/non classificato) o non identificata (genotipo F/non identificato). AIFA ha conseguentemente negoziato la rimborsabilità SSN per l’uso in tali setting di pazienti e legato la prescrizione del farmaco alla compilazione di un registro web based ad hoc.

I documenti PTR n. 231, 332*, 335* e 336* sono agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell’Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*