

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 25377 del 28/12/2022 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2022/25970 del 28/12/2022

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO OTTOBRE 2022 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE.

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

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

**Responsabile del procedimento:** Elisa Sangiorgi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

- n. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 14388 del 25/07/2022 "Conferma dei componenti e del coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco di cui alla Determinazione 22770 del 18 dicembre 2020 fino al completamento del processo di riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare e comunque non oltre il 31 dicembre 2022";
- n. 10434 del 31/05/2022 "Aggiornamento Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di Commissioni e Gruppi di Lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna, già approvata con Determinazione 1896 del 4/2/2019"

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 23028 del 22/11/2022, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 22 settembre 2022, integrate da decisioni urgenti condivise in data 16 settembre 2022;
- il 20 ottobre 2022 la CRF si è riunita nuovamente;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte

integrante e sostanziale del presente atto;

- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e 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;

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

Richiamati:

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

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

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

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

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

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

#### DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e 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.

Elisa Sangiorgi

## **ALLEGATO A**

### **DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 20 OTTOBRE 2022 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

**CONFERMA DEL PIANO TERAPEUTICO REGIONALE GIÀ IN USO PER LA PRESCRIZIONE DI TICAGRELOR 90 MG E DEL PIANO TERAPEUTICO SOLE PER LA PRESCRIZIONE DI TICAGRELOR 60 MG.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole al mantenimento degli attuali strumenti prescrittivi ai fini della prescrizione di ticagrelor in associazione ad ASA per la terapia antiaggregante in seguito ad un evento coronarico acuto, ovvero:

- il Piano terapeutico regionale per la prescrizione di prasugrel e ticagrelor 90 mg (Documento PTR n. 311\*), da impiegare per la prescrizione iniziale;
- il Piano terapeutico informatizzato su Piattaforma SOLE per la prescrizione del dosaggio di ticagrelor da 60 mg, da utilizzare per la prescrizione del farmaco nei pazienti che proseguono la terapia antiaggregante dopo il 1° anno

Tale decisione è assunta sulla base dei seguenti elementi:

- AIFA nel rinegoziare ticagrelor ha ritenuto di confermare la prescrizione attraverso un Piano terapeutico cartaceo, secondo i criteri di eleggibilità al trattamento già precedentemente definiti, sia per il dosaggio da 90 mg che per il dosaggio da 60 mg. Il nuovo Piano terapeutico introdotto da AIFA ha quindi lo scopo di unificare i precedenti strumenti prescrittivi previsti per il farmaco;
- come già osservato nella precedente riunione (vedi verbale della riunione del 22 settembre 2022), la CRF ritiene preferibile mantenere la attuale prescrizione informatizzata di ticagrelor 60 mg attraverso la Piattaforma SOLE, perché ciò comporta per i clinici minore aggravio in termini di tempo di compilazione del Piano e consente un monitoraggio più puntuale dell'utilizzo del farmaco. La CRF ritiene, di conseguenza, di mantenere invariato anche il PT cartaceo per la prescrizione di ticagrelor 90 mg e di prasugrel (Documento PTR n. 311\*).

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Nella riunione di settembre la CRF aveva ritenuto di formulare un parere definitivo rispetto all'adozione del nuovo Piano terapeutico AIFA di ticagrelor dopo aver analizzato i dati di prescrizione del dosaggio da 60 mg dal momento della sua disponibilità in regime SSN (anno 2018).

Dal monitoraggio effettuato, considerando i pazienti incidenti al trattamento per il periodo dal 2018 a settembre 2022, è emerso che la maggior parte dei pazienti che hanno proseguito la terapia antiaggregante con questo dosaggio provenivano da un precedente trattamento con ticagrelor 90 mg e che la prosecuzione della terapia con la dose da 60 mg ha riguardato circa il 20% dei pazienti che hanno iniziato la terapia antiaggregante per una SCA. Tale dato si è mantenuto pressoché costante nell'ultimo triennio.

La durata media del trattamento con la dose da 60 mg, valutata per le coorti di pazienti incidenti negli anni 2018-2019, è stata pari a 24 mesi. La CRF, quindi, ha ritenuto importante poter continuare tale monitoraggio attraverso il PT regionale di ticagrelor 60 mg.

**J05AG05 RILPIVIRINA (sospensione iniettabile a rilascio prolungato) - i.m., H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in associazione a cabotegravir iniettabile, per il trattamento dell’infezione da virus dell’immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/ml) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi”.

**J05AJ04 CABOTEGRAVIR (compresse e sospensione iniettabile a rilascio prolungato) – os, i.m., H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo).**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA (compresse):** “in associazione con rilpivirina compresse, per il trattamento a breve termine dell’infezione da virus dell’immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI per:

- la fase di induzione orale atta a determinare la tollerabilità di cabotegravir e rilpivirina prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d’azione, di cabotegravir e rilpivirina;
- la terapia orale per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l’iniezione di cabotegravir e rilpivirina”.

**INDICAZIONE TERAPEUTICA (sospensione iniettabile a rilascio prolungato):** “in associazione con rilpivirina iniettabile, per il trattamento dell’infezione da virus dell’immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI”.

#### **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 cabotegravir (formulazione in compresse per uso orale e in sospensione a rilascio prolungato per uso i.m.) e della sospensione a rilascio prolungato per uso i.m. di rilpivirina per l’uso come terapia di associazione per il trattamento dell’infezione da HIV-1 negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/ml) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e degli inibitori dell’integrasi (INI), al fine di rendere disponibile un’ulteriore opzione per la semplificazione della terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica.

La combinazione orale di cabotegravir e rilpivirina è approvata per la fase di induzione al fine di determinare la tollerabilità dei due farmaci prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d’azione e per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l’iniezione i.m. di cabotegravir e rilpivirina, secondo lo schema riportato in RCP.

Diversi regimi sono attualmente raccomandati dalle principali Linee Guida internazionali per la terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica stabile, sia con la finalità di ottenere l’ottimizzazione del regime terapeutico in rapporto alle caratteristiche ed alle comorbidità dei pazienti sia per ridurre il carico di farmaci assunti (“regimi semplificati”). Tutti i regimi raccomandati presentano evidenze a supporto dell’efficacia nel mantenimento della soppressione virologica sul lungo termine.

Da una valutazione dei costi dei trattamenti raccomandati è emersa una notevole variabilità che dipende dai principi attivi presenti nel regime antiretrovirale e dal fatto che per questi sia o meno scaduta la copertura brevettuale. La CRF raccomanda pertanto che nella scelta dell’opzione terapeutica da impiegare, in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, si debba tener conto, per l’uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

## **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Cabotegravir è un nuovo principio attivo appartenente alla classe degli inibitori dell'integrasi (INI). È disponibile sotto forma di compresse a rilascio immediato e di sospensione per uso intramuscolare a rilascio prolungato.

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) da tempo disponibile sotto forma di compresse a rilascio immediato; la formulazione in sospensione a rilascio prolungato è stata da poco approvata ed è rimborsata per l'uso in associazione a cabotegravir per la terapia antiretrovirale in pazienti adulti in soppressione virologica.

Secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, questo regime di semplificazione prevede per i primi 28 giorni l'assunzione di cabotegravir e rilpivirina per via orale alla posologia, rispettivamente di 30 mg e 25 mg una volta al giorno con un pasto, al fine di valutare la tollerabilità dell'associazione.

Al giorno 28 è prevista la somministrazione della prima dose depot intramuscolo (600 mg di cabotegravir e 900 mg di rilpivirina), seguita da una seconda dose al termine del mese successivo; le successive somministrazioni hanno cadenza bimestrale. È previsto un periodo di tolleranza di  $\pm 7$  giorni intorno alla data prevista per la somministrazione.

Se tali tempistiche non sono rispettate, l'RCP raccomanda di adottare un regime alternativo soppressivo secondo le modalità riportate che tengono conto dell'entità del ritardo rispetto alla dose prevista e variano a seconda che il paziente abbia appena iniziato la terapia con cabotegravir/rilpivirina o si trovi in fase di mantenimento.

Al fine di garantire quanto più possibile l'aderenza, "gli operatori sanitari devono aver selezionato accuratamente i pazienti che accettano di impegnarsi a rispettare il calendario richiesto di somministrazione e informarli circa l'importanza di rispettare le visite programmate al fine di contribuire a mantenere la soppressione virale, ridurre il rischio di rialzo viremico e il potenziale sviluppo di resistenza associati alla mancata assunzione delle dosi".

Le principali LG internazionali<sup>1,2</sup> e nazionali<sup>3</sup> concordano nel raccomandare, nei pazienti in soppressione virologica stabile da almeno 3-6 mesi, nell'ambito della semplificazione della terapia antiretrovirale i seguenti regimi terapeutici orali:

- dolutegravir/rilpivirina
- dolutegravir/lamivudina
- un inibitore delle proteasi (atazanavir o darunavir) boosted (con ritonavir o cobicistat) + lamivudina
- la combinazione di cabotegravir/rilpivirina a rilascio prolungato

in quanto, in base ai dati disponibili in letteratura, tali associazioni hanno dimostrato tassi di rebound della viremia confrontabili con la triplice terapia antiretrovirale.

Inoltre, le LG dell'NIH<sup>3</sup> raccomandano esplicitamente di offrire la terapia antiretrovirale a rilascio prolungato solo a quei pazienti che sono disponibili a recarsi agli ambulatori per la terapia dell'HIV con la frequenza necessaria alla somministrazione regolare della terapia<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> EACS Guidelines Version 11.1 October 2022. [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf)

<sup>2</sup> Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression in: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. NIH, Updated Sep 21, 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>

<sup>3</sup> BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022. British HIV Association. <https://www.bhiva.org/file/63513a1745ea9/BHIVA-guidelines-on-antiretroviral-treatment-for-adults-living-with-HIV-1-2022.pdf>

<sup>4</sup> ogni 1-2 mesi a seconda dello schema di somministrazione adottato, secondo quanto previsto in RCP

**TERAPIA DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) METASTATICO**
**L01EX22 SELPERCATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.**
**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato RET fusione-positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino)”.**
**DECISIONE DELLA CRF**

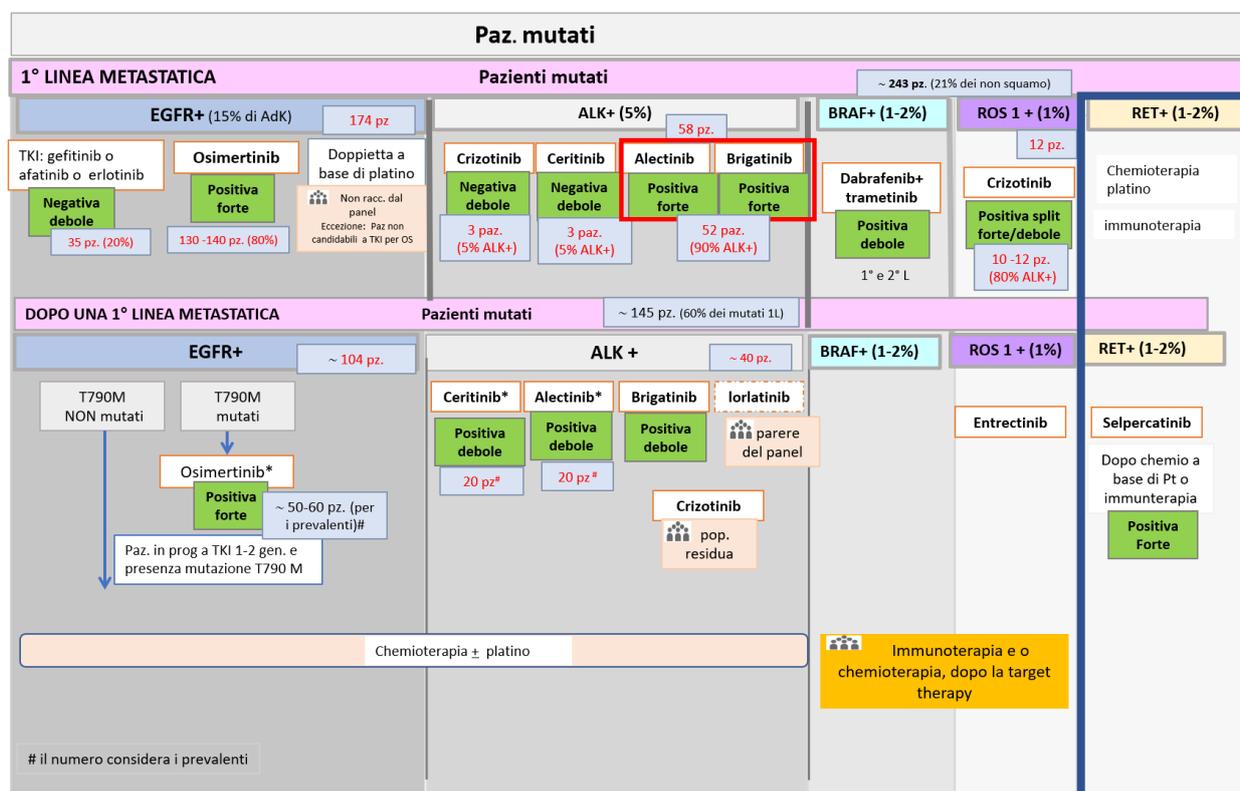
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per selpercatinib in monoterapia per il “trattamento degli adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO come di seguito riportato. Selpercatinib è classificato in classe H RNRL e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Al farmaco non è stata riconosciuta l’innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività di selpercatinib, pubblicata sul sito di AIFA al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/44\\_RETSEVMO\\_tiroide\\_midollare\\_scheda\\_innovativa\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/44_RETSEVMO_tiroide_midollare_scheda_innovativa_GRADE.pdf).

**Trattamento:** selpercatinib

**Raccomandazione:** “Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, **positivo alla fusione di RET** che richiede terapia sistemica **dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino**, selpercatinib deve essere utilizzato”.

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

**Figura 1.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, dopo una prima linea metastatica, in pazienti positivi alla fusione di RET (cornice blu)


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

**TUMORI BASOCELLULARI LOCALMENTE AVANZATI O METASTATICI**
**L01FF06 CEMIPIMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**
**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI)”.**
**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per cemiplimab in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’estensione di indicazione in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Cemiplimab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

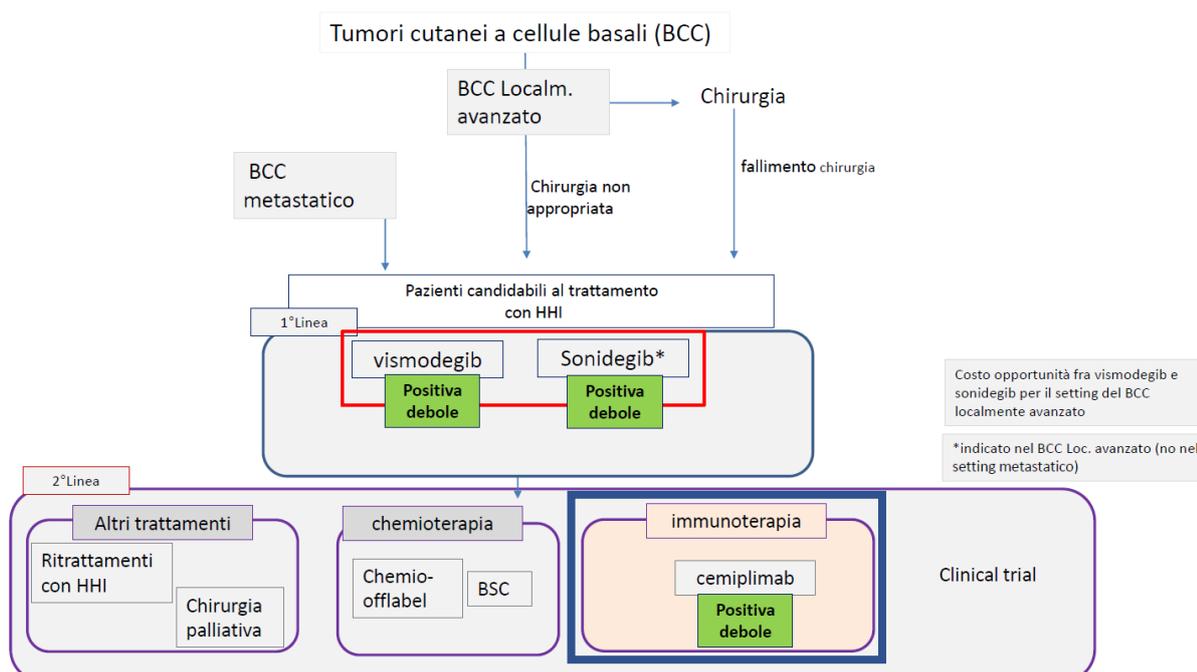
In accordo con quanto deciso per vismodegib e sonidegib la CRF ritiene che la prescrizione di cemiplimab (per le indicazioni autorizzate e inserite in PTR) debba avvenire nell’ambito di gruppi multidisciplinari formalizzati che comprendano chirurghi, oncologi e dermatologi; la scelta del prescrittore nell’ambito del gruppo multidisciplinare potrà essere definita in rapporto alle condizioni locali e garantire la somministrazione del farmaco e per cemiplimab anche l’inserimento della prescrizione nel Data Base oncologico. In assenza di formalizzazione del gruppo multidisciplinare la prescrizione dovrà essere a carico dell’oncologo.

**Trattamento:** cemiplimab

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore **basocellulare localmente avanzato o metastatico** (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI: vismodegib, sonidegib), **cemiplimab** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

**Figura 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei tumori basocellulari localmente avanzati o metastatici (cornice blu)



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

**CARCINOMA ENDOMETRIALE AVANZATO O RICORRENTE****L01FF07 DOSTARLIMAB - ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da cancro endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di mismatch repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino”.

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per dostarlimab in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Al farmaco non è stata riconosciuta l’innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività di dostarlimab, pubblicata sul sito di AIFA al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/22\\_JEMPERLI\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/22_JEMPERLI_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

**Trattamento:** dostarlimab

**Raccomandazione:** “Nelle pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino, **dostarlimab** 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**.

**L01FG01 BEVACIZUMAB BIOSIMILARE (ABEVMY®, AYBINTIO®, ALYMSYS®, OYAVAS®) - ev, H OSP.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di quattro ulteriori biosimilari di bevacizumab (Aybintio®, Alymsys®, Oyavas®, Abemvy®)

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Aybintio®, Alymsys®, Oyavas® e Abemvy® sono quattro biosimilari di Avastin® disponibili in commercio rispettivamente dal 25/01/2021, 09/11/2021, 29/11/2021, 26/09/2022 come concentrato per soluzione per infusione in flaconcini da 4 ml e 16 ml (25mg/ml). Sono stati approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC). Tutti i prodotti presentano indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Avastin®) e sono rimborsati SSN in classe H OSP. Solo Alymsys®, Oyavas® e Abemvy® sono rimborsati SSN nell’ambito della Legge 649/96 per il trattamento: della Degenerazione della Macula Legata all’Età (DMLE), dell’edema maculare diabetico e per la preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica (G.U. 112 del 14/05/2022).

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

Gli studi clinici valutati da EMA ai fini registrativi sono i seguenti.

- Aybintio® - Studio SB8-G31-NSCLC. Si tratta di un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato ABP215 (N=379) e Avastin® EU (N= 384) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino o paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso o non specificato, recidivato o metastatico (*Reck M et al. Lung Cancer 2020; 146:12-18*). L'esito primario di efficacia valutato dopo 24 sett. di trattamento era il tasso di risposta obiettiva completa o parziale - ORR (misurato come RR con un intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36 oppure come diff. del rischio  $\pm$  12,5% nella popolazione FAS e PPS)
- Alymsys®, Oyavas® Studio MB02- C-02-17-STELLA Study. Si tratta di un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato MB02 (N=315) e Avastin® EU (N= 312) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino o paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso (Stadio IIIB o IV), recidivato o metastatico (*Trukhin D et al. BioDrugs 2021; 35:429-444*). L'esito primario di efficacia valutato dopo 18 sett. di trattamento era il tasso di risposta obiettiva completa o parziale - ORR (misurato come RR con un intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36 oppure come diff. del rischio  $\pm$  12% popolazione FAS e PPS).
- Abemvy® Studio MYL-1402O-3001 Si tratta di un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato MYL-1402O (N=337) e Avastin® EU (N= 334) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino o paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso (Stadio IV), recidivato o metastatico (*Socinski MA et al. Ther Adv Med Oncol 2021, Vol. 13: 1-16*). L'esito primario di efficacia valutato dopo 18 sett. di trattamento era il tasso di risposta obiettiva completa o parziale - ORR (misurato come RR con un intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36 oppure come diff. del rischio  $\pm$  12,5% popolazione FAS e PPS).

In tutti gli studi sopra citati i biosimilari di bevacizumab hanno raggiunto l'esito primario e dimostrato l'equivalenza rispetto all'originator Avastin® EU.

Per tutti i prodotti biosimilari (adalimumab e bevacizumab) il CHMP di EMA non ha rilevato nuovi segnali di sicurezza ed ha dichiarato che i dati presentati soddisfano e supportano la richiesta di biosimilarità con l'originator EU.

## TUMORE MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO METASTATICO

**L01FX17 SACITUZUMAB GOVITECAN – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata".**

### DECISIONE DELLA CRF

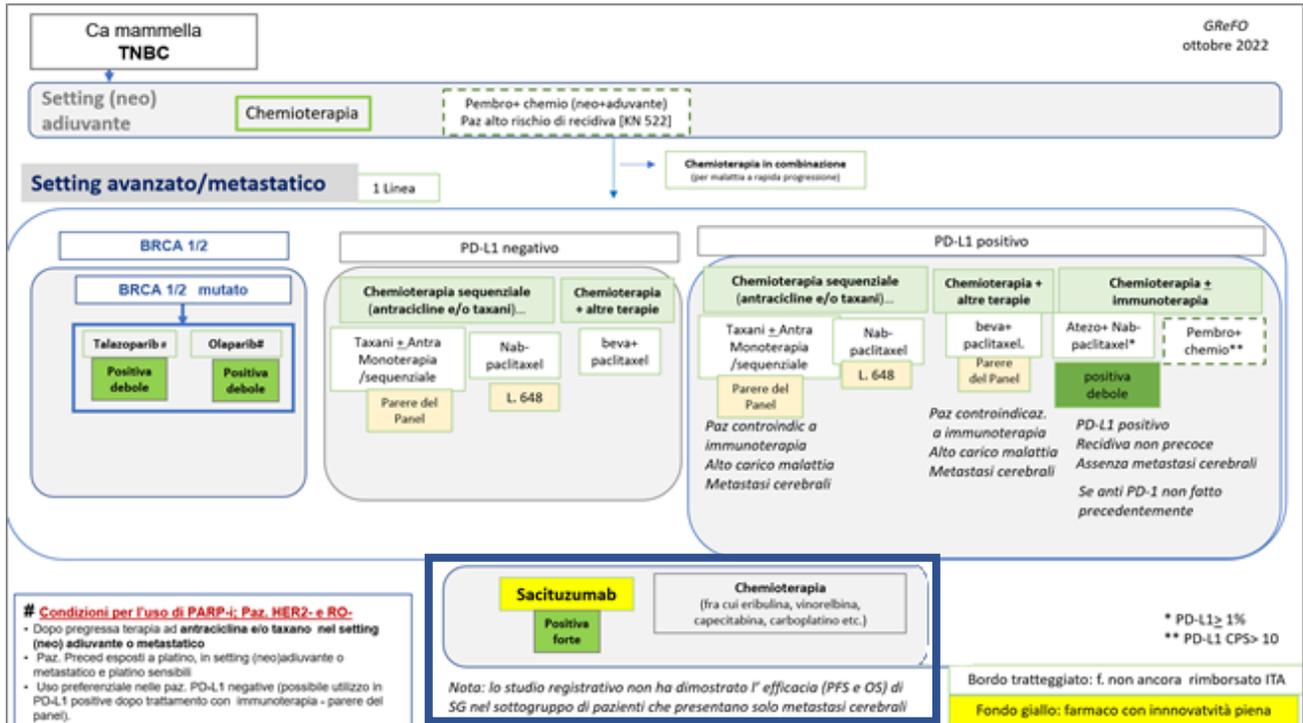
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per sacituzumab govitecan in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico (metastatic triple negative breast cancer, mTNBC) o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. È riconosciuta a sacituzumab govitecan l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato importante, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/55\\_TRODELVY\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/55_TRODELVY_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

**Trattamento:** sacituzumab govitecan

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata, **sacituzumab govitecan** in monoterapia **deve essere utilizzato**”.

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

**Figura 3.** Flow chart per la definizione del posto in terapia di sacituzumab nel trattamento del tumore mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. A sacituzumab govitecan è riconosciuta l'innovatività.

**L04AB04 ADALIMUMAB BIOSIMILARE (IDACIO®, YUFLYMA®) -sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oftalmologo, reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra), SCHEDA CARTACEA AIFA per la prescrizione nel trattamento di: psoriasi a placche, colite ulcerosa, spondiloartrite assiale non radiografica.**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di due ulteriori biosimilari di adalimumab (Idacio® e Yuflyma®).

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Idacio® e Yuflyma® sono due biosimilari di adalimumab (Humira®) disponibili in commercio: Idacio® (dal 20 gennaio 2020) è disponibile in siringhe o penne preriempite da 40 mg/0,8 ml; Yuflyma® (dal 15 novembre 2021) in penne preriempite da 40 mg/0,4 ml o da 80 mg/0,8 ml. Sono stati approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC). Entrambi i prodotti presentano indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Humira®) e sono rimborsati SSN in classe H RRL su prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, gastroenterologo, dermatologo, oftalmologo, internista, pediatra).

Come per ogni prodotto biosimilare, anche per Idacio® e Yuflyma® l'autorizzazione di EMA è avvenuta dopo una valutazione della qualità, dell'efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali (Guideline on

similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014) ed alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010*), applicando l'esercizio di comparabilità.

Gli studi clinici valutati da EMA ai fini registrativi sono i seguenti.

- Idacio<sup>®</sup> -Study EMR200588-002 (AURIEL-PsO Study). Si tratta di un RCT di fase 3, in doppio cieco che ha arruolato 443 pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave, randomizzati (1:1) a ricevere MSB11022 (N= 222) oppure Humira EU (N= 221) somministrati per via sottocutanea alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per 16 settimane. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare l'equivalenza fra biosimilare e prodotto di riferimento (intervallo predefinito  $\pm 15\%$ ) in termini di riduzione del punteggio PASI di almeno il 75% alla 16<sup>°</sup> settimana (*Hercogovà J et al. British Journal of Dermatology 2020; 182:316-326*)
- Yuflyma<sup>®</sup> -Study CT-P17 3.1. Si tratta di un RCT di fase 3, in doppio cieco che ha arruolato 648 pazienti adulti (18-75 anni) con artrite reumatoide attiva (secondo criteri ACR/EULAR), randomizzati (1:1) a ricevere: CT-P17 (N=324) oppure Humira EU (N=324) somministrati per via sottocutanea alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per 24 settimane, in associazione a MTX (12,5–25 mg/sett). L'obiettivo primario dello studio era dimostrare l'equivalenza fra biosimilare e prodotto di riferimento (intervallo predefinito  $\pm 15\%$ ) in termini di riduzione del 20% dello score ACR alla 24<sup>°</sup> settimana (*Kay J et al. Arthritis Research & Therapy 2021; 23:51*).

In entrambi gli studi i biosimilari di adalimumab hanno raggiunto l'esito primario e dimostrato l'equivalenza rispetto all'originator Humira<sup>®</sup> EU.

**L04AC19 SATRALIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di Centri con esperienza nella gestione della neuromielite ottica/disturbi dello spettro della neuromielite ottica - NMOSD), REGISTRO WEB BASED AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG)”.

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN:**

**Negli adolescenti dai 12 ai <18 anni di età:** “in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS) per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG) e con punteggio di EDSS basale  $\leq 6,5$ ”.

**Nei pazienti che iniziano il trattamento in età adulta:** “come trattamento di seconda linea dopo rituximab, o in caso di controindicazioni all'utilizzo di rituximab, in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina 4 (AQP4), storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale)  $\leq 6,5$ ”.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha:

- confermato l'inserimento in PTR di eculizumab per l'estensione di indicazioni nel trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia. Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro *web based*, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU 210 del 08.09.2022). Per questa indicazione terapeutica è stata riconosciuta l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove moderata.

Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/56\\_SOLIRIS\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE\\_15906\\_NMOSD.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/56_SOLIRIS_scheda_innovativita_GRADE_15906_NMOSD.pdf)

- espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di satralizumab per l'indicazione in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG). Il farmaco è classificato in classe H RRL su prescrizione di centri con esperienza nella gestione della neuromielite ottica/disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro *web based*, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU 211 del 09.09.2022). Non è stata riconosciuta l'innovatività al farmaco. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività di satralizumab, pubblicata sul sito di AIFA al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/16\\_ENSPRYNG\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/16_ENSPRYNG_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

Per entrambi i farmaci saranno autorizzati i Centri Sclerosi Multipla su richiesta della Direzione Sanitaria di competenza.

Inoltre, in considerazione:

- della disponibilità di 2 farmaci per la stessa indicazione,
- della commercializzazione prevista per la fine del 2023 del primo biosimilare di eculizumab,
- del fatto che solo ad eculizumab è stata riconosciuta l'innovatività per questa indicazione ed è quindi rimborsato all'interno del fondo per farmaci innovativi

la CRF ritiene opportuno un confronto nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale della Sclerosi multipla per concordare la strategia di utilizzo dei due farmaci.

#### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una malattia rara autoimmune, infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale; è fortemente invalidante e con una ridotta prospettiva di vita. La NMOSD è provocata dall'attivazione incontrollata del complemento mediata da autoanticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4), proteina presente sulla superficie di astrociti del cervello, midollo spinale e nervo ottico.

Il deficit delle funzioni neurologiche che ne consegue dipende dall'area colpita. Spesso l'attacco acuto porta, in pochi giorni, a sviluppare disturbi della vista e disabilità motorie (cecità, grave debolezza, mobilità compromessa, disabilità sensoriale e motoria, perdita della funzionalità intestinale-vescicale e insufficienza respiratoria). L'insufficienza respiratoria, l'insufficienza multiorgano o la quadriplegia a lungo termine sono le principali cause di morte.

È caratterizzata da recidive frequenti e imprevedibili per durata e gravità che incidono sul grado di disabilità che peggiora dopo ciascuna recidiva.

Le donne hanno una probabilità nove volte superiore di essere colpite rispetto agli uomini e può essere più frequente negli individui di origine africana e asiatica.

In Europa, si stima una prevalenza di circa 0,5–4 persone ogni 100.000 e di circa 370 nuove diagnosi all'anno. Le terapie fino ad oggi utilizzate per la prevenzione delle recidive sono rappresentate da immunosoppressori come rituximab e azatioprina associata a prednisolone, raccomandati come farmaci di prima linea dalle linee guida europee dell'EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Sellner 2010) e dal NEMOS (Neuromyelitis optica Studiengruppe) (Trebst 2014). Entrambi i farmaci sono rimborsabili attraverso la Legge 648/96.

Alternative terapeutiche raccomandate dalle linee guida europee e dal NEMOS come seconda linea di terapia, in caso di inefficacia dei farmaci indicati come prima linea, sono il micofenolato di mofetile, il mitoxantrone, il metotrexato, la ciclofosfamida o trattamenti con IgG IV e plasmaferesi.

**Eculizumab** è un anticorpo monoclonale (IgG2/4κ) ricombinante umanizzato che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento.

Nei pazienti affetti da NMOSD, l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento causata dagli autoanticorpi anti-AQP4 porta allo sviluppo di infiammazione che provoca

necrosi degli astrociti e aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica, nonché morte degli oligodendrociti e dei neuroni circostanti.

Lo schema posologico raccomandato nel trattamento della NMOSD in pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) prevede:

- una fase iniziale con la somministrazione di 900 mg per via EV in 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane;
- una fase di mantenimento: 1200 mg EV in 25-45 minuti nella quinta settimana, seguita da 1.200 mg EV ogni 14 giorni  $\pm$  2 giorni.

**Satralizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante (IgG2) che si lega al recettore umano solubile e di membrana della IL-6 (IL-6R), impedendo, a valle, il segnale dell'IL-6. Nel liquido cerebrospinale e nel siero di pazienti con NMO e NMOSD i livelli di IL-6 risultano aumentati durante i periodi di attività della malattia. Le funzioni dell'IL-6 sono coinvolte nella patogenesi della NMO e della NMOSD, comprese l'attivazione delle cellule B, la differenziazione delle cellule B in plasmablasti e la produzione di autoanticorpi AQP4.

Lo schema posologico raccomandato è il medesimo dai 12 anni in su (peso corporeo  $\geq 40$  kg) e in pazienti adulti e prevede:

- una fase iniziale di carico con la somministrazione di 120 mg per via SC, ogni due settimane per le prime tre somministrazioni (prima dose alla settimana 0, seconda dose la 2° settimana e terza dose la 4° settimana);
- una fase di mantenimento con la somministrazione di 120 mg per via SC, ogni 4 settimane.

In considerazione di un trattamento a lungo termine, si sottolinea che nella scelta fra i due farmaci debbano essere considerati i seguenti elementi anche attraverso un confronto con i clinici prescrittori:

- per eculizumab è richiesta la somministrazione per via EV ogni 14 giorni nella fase di mantenimento; è prevista la commercializzazione, entro la fine 2023, del primo biosimilare e conseguentemente una rinegoziazione del prezzo; ha ottenuto il riconoscimento di AIFA del requisito di innovatività per questa specifica indicazione terapeutica la cui validità è in scadenza al 8 settembre 2025;
- per satralizumab è richiesta la somministrazione per via SC ogni 4 settimane nella fase di mantenimento un favorevole profilo costo-opportunità.

**M05BX06 ROMOSUZUMAB – sc, A/79 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo), PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’osteoporosi severa in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura”.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN:**

**“romosozumab è rimborsato in presenza di TUTTE le seguenti condizioni:**

- **donne in menopausa con osteoporosi documentata, in prevenzione secondaria (  $\geq 1$  frattura vertebrale moderata o grave oppure  $\geq 2$  fratture vertebrali lievi oppure  $\geq 2$  fratture non vertebrali da fragilità in anamnesi oppure una frattura femorale nei 2 anni prima)**  
**e con rischio di frattura a 10 anni  $\geq 20\%$  (determinato con calcolatore validato);**
- **impossibilità a proseguire trattamenti alternativi efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato);**
- **assenza di pregressi eventi cardio e cerebrovascolari e/o assenza di rischio cardiovascolare elevato (definito come rischio  $\geq 20\%$  secondo le carte del rischio del progetto CUORE per pazienti  $< 70$  anni, secondo valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare come da RCP per pazienti  $\geq 70$  anni)”.**

#### **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 romosozumab (per via sc) per il trattamento dell’osteoporosi in donne in postmenopausa ad elevato rischio di fratture che rispettano i

criteri definiti dalla nota AIFA 79. Il farmaco è classificato in classe A, Nota AIFA 79 con regime di fornitura RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo) ed è incluso nel PHT. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Piano terapeutico web based AIFA, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Nota AIFA 79, che collocano romosozumab nell'ambito della prevenzione secondaria in pazienti in post-menopausa con osteoporosi ed una storia di fratture pregresse osteoporotiche femorali/vertebrali o non femorali/non vertebrali, che presentano "un rischio elevato di nuove fratture e che per intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di trattamento autorizzato non possono seguire altri trattamenti efficaci".

La CRF, tenuto conto delle limitazioni terapeutiche di romosozumab definite da AIFA e delle criticità emerse riguardanti in particolare la sicurezza cardiovascolare, ritiene di:

- limitarne l'erogazione all'esclusiva Distribuzione Diretta;
- prevedere una valutazione delle prescrizioni effettuate, attraverso la Piattaforma dei Registri AIFA ed i flussi amministrativi dell'assistenza farmaceutica, dopo 6 mesi dall'inserimento in PTR al fine di poter monitorare l'utilizzo del farmaco.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore della sclerostina, un peptide prodotto dagli osteociti maturi (ma anche da altre cellule, soprattutto a livello del rene, del fegato, del cuore e delle carotidi) dotato di un effetto inibitorio su osteoblasti ed osteociti nella formazione di tessuto minerale osseo.

Il legame di romosozumab con la sclerostina a livello osseo si traduce in un aumento della formazione di osso ed in una inibizione del suo riassorbimento.

AIFA ha negoziato la rimborsabilità di romosozumab tenendo conto dei risultati degli studi registrativi in termini di riduzione del rischio di nuove fratture osteoporotiche, del possibile aumento del rischio di eventi cardiovascolari e della disponibilità di altri trattamenti efficaci rispetto ai quali ne ha definito il posto in terapia aggiornando la Nota 79.

Il romosozumab è rimborsato SSN per l'uso in prevenzione secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa nei seguenti setting:

- pazienti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore con:
  - o un T-score alla colonna o al femore  $< -2,5$  ( $< -2,0$  in caso di  $\geq 2$  fratture vertebrali in atto di grado moderate o gravi oppure di pregressa frattura femorale nei 2 anni precedenti)
  - o anamnesi di  $\geq 1$  fratture vertebrali moderate o gravi oppure  $\geq 2$  fratture vertebrali lievi oppure una frattura femorale
  - o un rischio di frattura a 10 anni elevato ( $\geq 20\%$ ), determinato con un calcolatore validato.
  - o impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)
- pazienti con pregresse fratture osteoporotiche non vertebrali o non femorali con:
  - o un T-score alla colonna o al femore  $< -2,5$
  - o anamnesi di  $\geq 2$  fratture non vertebrali
  - o un rischio di frattura a 10 anni elevato ( $\geq 20\%$ ), determinato con un calcolatore validato.
  - o impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)

**N06AX27 ESKETAMINA – nas, H RMR (psichiatra, neurologo), Tab. medicinali Sez. A DPR 309/90, SCHEDE CARTACEA AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “in combinazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell’attuale episodio depressivo da moderato a grave.

In combinazione con una terapia antidepressiva orale, è indicato negli adulti con un episodio da moderato a grave di disturbo depressivo maggiore, come trattamento acuto di breve termine, per la rapida riduzione dei sintomi depressivi, che in base al giudizio clinico costituiscono una emergenza psichiatrica”.

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN:**

“in combinazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell’attuale episodio depressivo da moderato a grave”.

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento di esketamina spray nasale in PTR per l’indicazione approvata e rimborsata SSN “in combinazione con un SSRI o un SNRI, per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell’attuale episodio depressivo da moderato a grave”.

Il farmaco è classificato in classe H ed è collocato nella Sezione A della Tabella dei medicinali di cui al DPR 309/90. La prescrizione deve avvenire mediante la Scheda cartacea AIFA e la compilazione della ricetta ministeriale a ricalco; devono, inoltre, essere ottemperati gli obblighi di legge associati alla collocazione nella Tabella di cui sopra.

La CRF ritiene che i Dipartimenti di Salute Mentale interessati alla prescrizione di esketamina spray nasale debbano garantire:

- gli obblighi stabiliti dal DPR 309/90 rispetto alla movimentazione ed erogazione;
- la modalità di somministrazione del farmaco prevista in RCP per la fase di induzione e di mantenimento, secondo cui il farmaco deve essere autosomministrato da parte del paziente sotto la diretta supervisione di un operatore sanitario e l’assunzione deve essere seguita da un periodo di osservazione post-somministrazione. Tale modalità implica che il trattamento venga iniziato in un setting che assicuri la presenza di personale medico ed infermieristico adeguati a poter garantire che l’osservazione del paziente avvenga sia in fase di somministrazione che successivamente, per un periodo di tempo adeguato al monitoraggio dei principali eventi avversi associati al trattamento (in particolare le variazioni pressorie e la dissociazione) ed al loro trattamento, ove clinicamente necessario.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La depressione è uno dei disturbi mentali con la maggiore prevalenza nella popolazione generale; il WHO stima una prevalenza globale nella popolazione di circa il 4,4%- 5%.

L’incidenza annuale del disturbo depressivo maggiore (MDD), che ne rappresenta la forma più grave, si approssima al 3%.

L’MDD è associato ad una sostanziale disfunzione psicosociale, a sofferenza personale profonda, ad un rischio di suicidio aumentato ed a ricorrenza degli episodi depressivi.

Il 10-30% dei pazienti con MDD non rispondono adeguatamente alla terapia con antidepressivi.

I pazienti che non hanno risposto ad almeno 2 diversi antidepressivi, somministrati ad una dose adeguata per una durata adeguata, nell’episodio depressivo in corso sono definiti affetti da depressione resistente al trattamento (TRD).

La TRD è associata ad aumento di comorbidità e mortalità, ad un maggiore utilizzo di risorse dell'assistenza sanitaria, a probabilità ridotte di remissione, a tassi di recidiva più elevati e ad una comparsa più rapida delle recidive stesse<sup>5</sup>.

Esketamina è l'enantiomero S della ketamina, è disponibile come spray nasale per autosomministrazione da parte del paziente in un ambiente adeguato, come dettagliatamente descritto nell'RCP, con supervisione da parte di un operatore sanitario durante il trattamento e nel periodo post-trattamento per un tempo adeguato a monitorare l'insorgenza di eventi avversi e a garantirne il trattamento, in particolare dissociazione e picchi ipertensivi. Secondo quanto previsto in RCP, il paziente può lasciare il contesto sanitario quando è considerato clinicamente stabile.

*Il documento PTR n. 311\* è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

---

<sup>5</sup> Nello studio STAR-D, uno studio di fase IV condotto per valutare la risposta al trattamento con antidepressivi o terapia cognitiva in pazienti ambulatoriali con depressione maggiore ed una risposta inadeguata alla terapia con un primo antidepressivo, dopo due linee di trattamento con antidepressivi, i tassi di remissione sono scesi al 14%.