

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 7248 del 05/04/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/7643 del 05/04/2023

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO FEBBRAIO-MARZO 2023 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE.

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

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

**Responsabile del
procedimento:** Elisa Sangiorgi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 3146 del 15/02/2023, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 15 dicembre 2022;
- il 02 febbraio ed il 02 marzo 2023 si è riunita la nuova CRF;
- 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

(<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamati:

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

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

- n. 474 del 27 marzo 2023 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'ente e gestione del personale. Aggiornamenti in vigore dal 01 aprile 2023 a seguito dell'entrata in vigore del nuovo ordinamento professionale di cui al titolo III del CCNL funzioni locali 2019/2021 e del PIAO 2023/2025";

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 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 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;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi dell'art. 7 bis comma 3 del D. Lgs. 33/2013, così come previsto dalla Determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Elisa Sangiorgi

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 02 FEBBRAIO E 02 MARZO 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR****RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DELLA NOTA AIFA 96.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 96 per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni)" (GU n. 43 del 20.02.2023).

L'impianto della Nota è stato fundamentalmente conservato; nel suo aggiornamento la CTS di AIFA ha tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi più recentemente pubblicati e delle proposte/suggerimenti provenienti dai clinici/dalle loro società scientifiche.

Tra le principali novità introdotte vi sono:

- l'inclusione ai fini della rimborsabilità SSN nello scenario A (indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D) delle persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio, in quanto tale categoria di pazienti è sostanzialmente assimilabile a quella delle persone istituzionalizzate;
- l'individuazione per lo scenario B (previa determinazione della 25(OH) D) di valori-soglia al di sotto dei quali è opportuno considerare il trattamento con la vitamina D in pazienti sintomatici e/o con comorbidità o in trattamento con farmaci che possono ridurre l'assorbimento/interferire con il metabolismo della vitamina D;
- la riduzione nello scenario B del valore soglia per i livelli sierici di 25(OH)D per le persone con sintomi attribuibili a ipovitaminosi da < 20 ng/mL a < 12 ng/mL;
- l'individuazione per lo scenario B delle persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D < 12 ng/mL (o < 30 nmol/L) come ulteriore categoria di pazienti in cui è possibile considerare la prescrizione di vitamina D a carico SSN.

Per quanto riguarda le principali prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili a supporto dell'utilizzo della vitamina D nell'aggiornamento della Nota AIF si ribadisce che:

- i dati disponibili indicano in modo chiaro che una supplementazione generalizzata di 25(OH) D nella popolazione sana non si associa a benefici clinici in termini di riduzione del rischio di fratture o di insorgenza di patologie extrascheletriche (es. neoplasie maligne, eventi cardiovascolari);
- pertanto, il dosaggio della 25(OH) D in persone prive di fattori di rischio per frattura non comporta vantaggi e non andrebbe eseguito di routine;
- per contro, le evidenze a supporto di una riduzione statisticamente significativa del rischio di fratture sono disponibili per il setting delle persone che presentano fattori di rischio per fratture (es. istituzionalizzazione, allettamento). Tale setting è pertanto candidato al trattamento;
- i dati derivanti da studi recenti indicano che la vitamina D non è efficace nel ridurre il rischio di infezioni virali, in particolare di COVID-19 né nel ridurre gravità e durata.

La Nota 96 è disponibile sul sito di AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/nota-96>

La CRF ritiene che debba essere data la massima diffusione all'aggiornamento della Nota AIFA n. 96 anche attraverso corsi di formazione rivolti ai MMG e gli specialisti coinvolti in tale prescrizione.

B01AF01 RIVAROXABAN – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti individuati dalle Regioni), PHT, PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine, nei lattanti e bambini piccoli, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale”.

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 delle indicazioni di rivaroxaban al trattamento del TEV e alla prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti individuati dalle Regioni), PHT. La prescrizione di rivaroxaban per la TEV pediatrica da parte dei Centri già individuati in Regione Emilia Romagna per il trattamento di questa condizione nell’adulto deve avvenire attraverso il Piano terapeutico web based AIFA dedicato in accordo con i criteri di eleggibilità previsti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il trombo embolismo venoso (TEV) è una patologia rara in ambito pediatrico (incidenza circa 100 volte inferiore rispetto agli adulti). E’ stata riportata un’incidenza annuale di TEV compresa fra 53-57/100.000 tra i bambini ospedalizzati e, globalmente, di 1,4-4,9/100.000. La maggior parte degli eventi riguarda i neonati/lattanti e gli adolescenti. Le trombosi venose pediatriche idiopatiche sono molto rare; è stato descritto che in più del 90% dei bambini gli eventi tromboembolici sono secondari ad altre patologie (es. neoplasie maligne, cardiopatie congenite, sindrome nefrosica) oppure a fattori di rischio soggettivi permanenti (es. condizione protrombotica ereditaria) o transitori (es. intervento chirurgico, infezione, trauma, impianto di un catetere a permanenza). Negli adolescenti, la contraccezione ormonale è uno dei fattori di rischio più frequenti di TEV.

Lo standard di cura del TEV pediatrico è stato finora rappresentato dalla somministrazione di anticoagulanti parenterali - eparina non frazionata (UFH) o eparine a basso peso molecolare (LMWH) - o orali (AVK), a dosi estrapolate da quelle utilizzate nell’adulto, considerando la farmacocinetica nei bambini.

Le più recenti linee guida per la gestione del TEV [ACCP 2012 (Monagle et al 2012)], raccomandano di impiegare per il trattamento iniziale del TEV nei bambini eparina non frazionata (UFH) o una LMWH o fondaparinux. Per la prosecuzione del trattamento, è raccomandato un AVK o una LMWH, con una durata temporale di 3 mesi negli eventi di TEV provocato in cui il fattore di rischio si è risolto. Per i bambini con TEV idiopatico, viene suggerito di proseguire il trattamento per un periodo minimo di 3 mesi fino ad un massimo di 6-12 mesi. Nei bambini con TEV ricorrente non provocato è suggerita la prosecuzione del trattamento a tempo indeterminato.

Nelle linee guida ACCP si afferma che si suggerisce che i dispositivi di accesso venoso centrale o i cateteri venosi ombelicali associati a trombosi confermata debbano essere rimossi dopo 3-5 giorni di anticoagulazione terapeutica. Si suggerisce l’anticoagulazione iniziale o la terapia di supporto con monitoraggio radiologico per controllare l’estensione della trombosi e l’inizio della terapia anticoagulante se l’estensione si verifica in pazienti precedentemente non trattati. L’anticoagulazione deve avvenire con LMWH o UFH seguite da LMWH. con una durata totale dell’anticoagulazione compresa tra 6 settimane e 3 mesi. [EPAR EMA]

Non è disponibile un aggiornamento di tali LG che consideri l’uso dei NAO per il trattamento della TEV e la profilassi delle recidive in età pediatrica.

Rivaroxaban è il primo NAO per cui viene autorizzato l'utilizzo nel trattamento della TEV pediatrica. Nella GU n. 223 del 23.09.2022 è stata pubblicata la determina relativa alla rimborsabilità di rivaroxaban per l'indicazione nel trattamento degli eventi di TEV e nella profilassi delle recidive nei pazienti pediatrici.

L'indicazione è associata ai seguenti confezionamenti e dosaggi:

- confezione da 42 compresse rivestite da 15 mg
- confezione da 28 compresse rivestite da 20 mg
- flacone di granulato 2,625 g per sospensione orale da 1 mg/ml per bambini con peso <4 kg
- flacone di granulato 5,25 g per sospensione orale da 1 mg/ml per bambini con peso ≥4 kg

La posologia è basata sul peso corporeo del bambino.

La somministrazione deve iniziare dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale. Rispetto alla durata del trattamento, secondo quanto riportato in RCP in tutti i bambini, tranne quelli con età < 2 anni con TEV correlata a catetere vascolare, la terapia va proseguita per un periodo di almeno 3 mesi eventualmente estendibile fino ad un massimo di 12 mesi quando clinicamente necessario, valutando il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

Nei bambini con età < 2 anni con TEV correlata a catetere vascolare, la terapia va proseguita per un periodo di almeno 1 mese e può essere estesa eventualmente fino a 3 mesi quando clinicamente necessario, valutando il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

AIFA ha implementato un Piano terapeutico web based ad hoc per la prescrizione di rivaroxaban nel trattamento della TEV pediatrica.

B02BD02 DAMOCTOCOG ALFA PEGOL – ev, A RR, PIANO TERAPEUTICO DEI CENTRI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti precedentemente trattati, di età ≥12 anni, con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII)”.

B02BD02 RURIOCTOCOG ALFA PEGOL – ev, RR, PIANO TERAPEUTICO DEI CENTRI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento e profilassi del sanguinamento nei pazienti dai 12 anni in poi affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)”.

B02BD02 TUROCTOCOG ALFA PEGOL – ev, RR, PIANO TERAPEUTICO DEI CENTRI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE, PHT.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti a partire da 12 anni affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili in particolare per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza legati alla pegilazione, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR degli rFVIII pegilati ed emivita prolungata (EHL): damoctocog alfa pegol, rurioctocog alfa pegol e turoctocog alfa pegol. Gli rFVII EHL sono classificati in classe A RR PHT, con prescrizione mediante Piano terapeutico da parte dei Centri per le Malattie Emorragiche Congenite (MEC).

La CRF approva le seguenti raccomandazioni, elaborate in accordo con gli specialisti dei Centri per le Malattie Emorragiche Congenite della Regione Emilia-Romagna:

Premesso che:

- a seguito dell'inserimento degli rFVIII pegilati, sono attualmente presenti in PTR e disponibili per la prescrizione tutti i prodotti a base di rFVIII ad emivita prolungata (extended half life, EHL) reperibili in commercio:
 - Efmoroctocog alfa, in cui il prolungamento dell'emivita è ottenuto attraverso la coniugazione con il frammento Fc delle immunoglobuline, inserito in PTR con Det. 5830 del 20.04.2017;
 - 3 rFVIII in cui il prolungamento dell'emivita è ottenuto mediante diverse tecniche di pegilazione:
 - Damoctocog alfa pegol
 - Rurioctocog alfa pegol
 - Turoctocog alfa pegol
- tutti gli rFVIII-EHL sono approvati e rimborsati per il trattamento e la profilassi del sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII);
- solo efmoroctocog alfa è autorizzato in tutte le fasce d'età;
- gli rFVIII pegilati sono autorizzati a partire dai 12 anni di età e per tali farmaci non sono attualmente disponibili dati nei pazienti non precedentemente trattati (PUPs);
- EMA ha valutato favorevole il rapporto rischio beneficio nell'ambito delle indicazioni approvate per tutti gli rFVIII-EHL;
- per quanto riguarda l'uso nella profilassi dei sanguinamenti, la scelta di utilizzare un rFVIII EHL dipende dal profilo farmacocinetico valutato nel singolo paziente, in funzione dalle sue caratteristiche cliniche e dei livelli target di FVIII da garantirgli;
- per quanto riguarda l'uso nel trattamento al bisogno, la scelta di utilizzare un rFVIII EHL può essere considerata al fine di ottenere l'obiettivo terapeutico individuale e garantire un miglior impatto organizzativo nell'ambito della gestione dell'urgenza clinica

si raccomanda:

- nella pratica clinica, in assenza di specifiche condizioni/comorbidità e verificata la risposta farmacocinetica individuale, di tenere conto nella scelta del farmaco, per l'uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità;

Tale raccomandazione è applicabile sia alla profilassi a lungo termine che alla terapia al bisogno.

- nel trattamento al bisogno di garantire comunque la continuità terapeutica nei pazienti già in profilassi con un rFVIII-EHL.

B03AC FERRO (III) ISOMALTOSIDE – ev, H OSP.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “negli adulti per il trattamento della carenza di ferro nelle seguenti condizioni:

- quando le preparazioni di ferro per via orale sono inefficaci o non possono essere utilizzate;
- quando vi è l'esigenza clinica di somministrare ferro rapidamente.

La diagnosi deve essere basata su esami di laboratorio”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di una nuova formulazione a base di ferro trivalente isomaltoside 1.000 dalton (INN: derisomaltosio ferrico) per via endovenosa disponibile in fiale da 1 g in 10 ml oppure 500 mg in 5 ml per l'indicazione:

“Trattamento della carenza di ferro nelle seguenti condizioni:

- quando le preparazioni di ferro per via orale sono inefficaci o non possono essere utilizzate;
- quando vi è l'esigenza clinica di somministrare ferro rapidamente.”

La CRF inoltre ribadisce la necessità, anche per questa formulazione:

- di rispettare le raccomandazioni di sicurezza raccomandate da EMA e recepite da AIFA;
- di rispettare le raccomandazioni organizzative emanate a livello delle Regione Emilia-Romagna nel Luglio 2020: *“Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero”*;
- di programmare un monitoraggio periodico delle segnalazioni di eventi di ipofosfatemia associati alla somministrazione di preparati a base di ferro ev inserite nella Rete nazionale di Farmacovigilanza.

Il farmaco è classificato in classe H OSP (G.U. 51 del 02.03.2022).

Il Doc PTR 249 “Complessi del ferro (III) per uso ev” dovrà essere aggiornato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La carenza di ferro è la causa più frequente di anemia. Tale condizione può dipendere da un ridotto assorbimento intestinale di ferro dalla dieta, da un aumento della perdita ematica o da condizioni cliniche che ne aumentano il fabbisogno. La terapia include un reintegro dei depositi di ferro e quando necessario, la correzione delle cause di sanguinamento o di malassorbimento (malattie infiammatorie croniche intestinali). L’assunzione per via orale di sali di ferro (es. solfato ferroso, gluconato di ferro) rappresenta la terapia di riferimento efficace e non costosa per la correzione di stati carenziali. Fino la 40% dei pazienti durante il trattamento manifesta eventi avversi (nausea, stipsi e dolori addominali) che possono compromettere l’aderenza alla terapia [Onken JE 2014_a].

In queste situazioni si dovrebbe considerare il ricorso alla somministrazione di ferro per via endovenosa.

Il derisomaltosio ferrico rappresenta una ulteriore opzione terapeutica per il trattamento parenterale per via endovenosa della carenza marziale nei pazienti adulti e si affianca alle altre formulazioni iniettabili a base di gluconato ferrico, carbosomaltosio ferrico e saccarato ferrico già presenti in PTR. Tutti questi prodotti presentano indicazioni terapeutiche sovrapponibili, ma le diverse caratteristiche di farmacocinetica e di farmacodinamica e un diverso contenuto in ferro elemento portano alla somministrazione attraverso schemi posologici differenti.

Il derisomaltosio (Fe^{+++}) si presenta come una soluzione colloidale contenente ferro fortemente legato in particelle sferoidali di ferro-carboidrato; ogni particella ha un peso molecolare medio di 1.000 Dalton. Questi complessi in soluzione acquosa sono stabili e consentono un rilascio lento e controllato di ferro biodisponibile alle proteine di trasporto e di deposito, transferrina e ferritina. La dose da somministrare viene calcolata per ogni paziente in base alla formula di Ganzoni oppure applicando la seguente modalità semplificata:

Hb(g/dl)	Hb(mmol/l)	Pazienti con peso corporeo <50kg	Pazienti con peso corporeo da 50 kg a <70kg	Pazienti con peso corporeo ≥70kg
≥10	≥6,2	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg

Il fabbisogno di ferro necessario può essere somministrato con una singola infusione fino ad un max di 20 mg di ferro/kg di peso corporeo, attraverso una iniezione in bolo (max 500 mg) o attraverso infusioni settimanali (dose totale settimanale massima di 20 mg/kg) fino a che non sia stato somministrato il fabbisogno cumulativo di ferro.

Se il fabbisogno di ferro supera i 20 mg di ferro/kg di peso corporeo, la dose deve essere divisa in due somministrazioni con un intervallo di almeno una settimana.

UTILIZZO DEL FARMACO CRIZANLIZUMAB IN COERENZA ALL'INVITO CONTENUTO NELLA NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE DI AIFA.**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, in coerenza all'invito contenuto nella Nota Informativa Importante pubblicata da AIFA e concordata con l'Agenzia regolatoria europea, considerati i risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14_NII_ADAKVEO-crizanlizumab_IT.pdf] ha deciso, in attesa che EMA completi la valutazione dei dati del suddetto studio e del loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio e che AIFA si pronunci in merito al mantenimento dell'innovatività condizionata, di:

- raccomandare ai clinici di rivalutare i pazienti attualmente in terapia;
- affidare ai Nuclei Operativi Provinciali (NOP) / Commissioni del Farmaco di Area Vasta la valutazione caso per caso di eventuali nuovi pazienti candidati alla terapia con questo farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Crizanlizumab è autorizzato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni in associazione a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato. È rimborsato dal SSN in classe H OSP (GU 4 del 07.01.2022), AIFA gli ha riconosciuto il requisito di Innovatività condizionata e per la sua prescrizione deve essere compilato un registro web-based.

E' stato inserito in PTR con la riunione della CRF di gennaio 2022 dopo la valutazione dello studio registrativo SUSTAIN1, la CRF aveva espresso alcune perplessità rispetto ai risultati fortemente incerti e di dubbia trasferibilità; in particolare, l'esito primario pur risultando statisticamente significativo a favore di crizanlizumab non era associato ad una riduzione dei marker di emolisi né ad una riduzione degli accessi in ospedale e della scala che valutava l'entità del dolore e la conseguente qualità della vita.

Crizanlizumab è stato autorizzato da EMA con una *conditional approval* sulla base dei risultati di un RCT di fase II (CSEG101A2201, SUSTAIN1), che aveva mostrato benefici (modesti) sulla riduzione del tasso annualizzato di crisi VOC.

I risultati preliminari dello studio confermativo di fase III CSEG101A2301 (STAND):

- non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di crisi vaso-occlusive che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.
- non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

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 DEL COVID-19”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato l’aggiornamento di febbraio del Documento di indirizzo sul trattamento precoce della COVID-19 (Documento PTR n. 332*), che tiene conto:

- della attuale disponibilità dei farmaci per la profilassi ed il trattamento del COVID-19 lieve/moderato a rischio di progressione;
- dei più recenti dati pubblicati dall’Istituto Superiore di Sanità relativamente alle varianti/subvarianti attualmente circolanti in Italia.

La CRF ritiene che, sulla base:

- degli ultimi dati forniti dall’Istituto Superiore di Sanità relativamente all’epidemiologia delle varianti e subvarianti di SARSCoV2 circolanti;
- dei dati in vitro relativi alla suscettibilità delle varianti e subvarianti agli anticorpi monoclonali disponibili

la scelta di utilizzare un MoAb a scopo terapeutico debba avvenire esclusivamente identificando la variante/sottolignaggio causa dell’infezione nello specifico paziente e considerando i dati di efficacia (almeno su campioni in vitro di virus intero) dei singoli MoAb disponibili, mentre non sia raccomandabile un uso empirico di questi farmaci.

Per quanto riguarda la profilassi con gli anticorpi monoclonali, ritiene inoltre per le stesse motivazioni che, nella situazione epidemiologica attuale, non sia raccomandabile un uso empirico di questi farmaci a tale scopo.

Tali raccomandazioni, condivise con il Gruppo di Lavoro multidisciplinare regionale, sono state incluse nell’aggiornamento del Documento.

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL FARMACO IBALIZUMAB.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’eliminazione dal PTR di ibalizumab, sulla base delle seguenti considerazioni:

- a far data dal 16 dicembre 2022 la specialità a base di ibalizumab è stata ritirata dal mercato EU per ragioni commerciali da parte del Titolare AIC;
- nel setting di pazienti in cui il farmaco si colloca, ovvero pazienti adulti con infezione da HIV-1 multiresistente (MDR) per i quali non sarebbe altrimenti possibile costruire un regime antivirale soppressivo, è disponibile in PTR fostemsavir;
- non risulta, in base ai flussi amministrativi, che il farmaco sia stato utilizzato in Emilia-Romagna durante il periodo di commercializzazione e disponibilità in regime SSN.

J05AX28 BULEVIRTIDE - sc, A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti: internista, infettivologo, gastroenterologo), PHT. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto dei seguenti elementi:

- nella G.U. n. 20 del 25.01.2023 è stata pubblicata la Determina relativa alla negoziazione del farmaco bulevirtide per l'indicazione "trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata";
- al farmaco è stata riconosciuta l'innovatività condizionata;
- era attesa la commercializzazione per il 27.02.2023 ma con propria comunicazione la Ditta Gilead nella stessa data ha informato che la disponibilità effettiva del farmaco in Italia è prevista non prima della fine di aprile 2023, per ragioni legate alla produzione che impattano sulla disponibilità del farmaco a livello mondiale¹;
- la stessa Ditta ha garantito la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento nell'ambito del programma di uso compassionevole in corso;

ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di bulevirtide.

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE, NSCLC, AVANZATO ROS-1 POSITIVO

L01EX14 ENTRECTINIB -os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per entrectinib per il "trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

Il farmaco entrectinib 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. L'indicazione non è innovativa.

Trattamento: entrectinib, 1° Linea di terapia

Raccomandazione: "Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1, **entrectinib deve** essere utilizzato".

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

¹ La Ditta Gilead ha comunicato in data 04.04.2023 che l'effettiva commercializzazione del farmaco avverrà a partire dal 05.04.2023.

Trattamento: crizotinib, 1° Linea di terapia

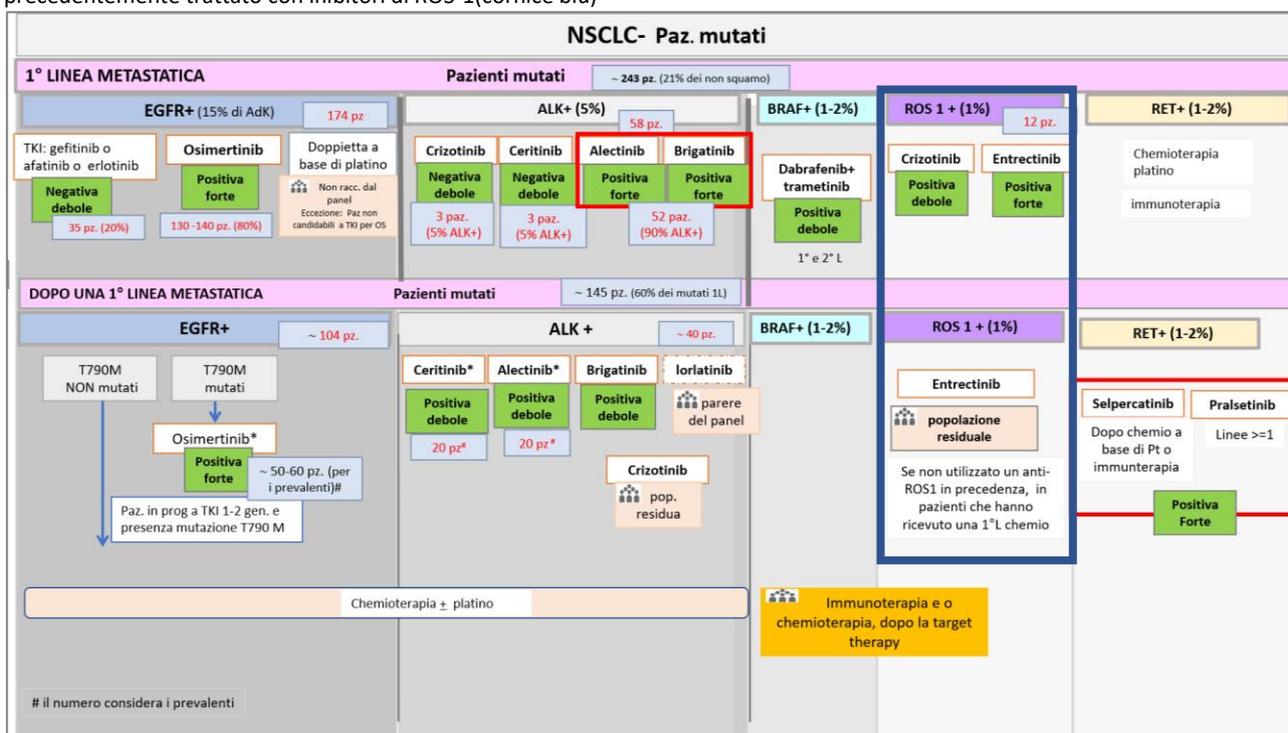
Raccomandazione: “Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1, **crizotinib potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: entrectinib, dopo una 1° Linea di terapia metastatica

Parere del Panel: Alla luce dei trattamenti disponibili per il trattamento del tumore polmonare NSCLC- ROS1 positivo in 1° linea di terapia, il Panel concorda che l’utilizzo di entrectinib dopo una 1°linea di terapia, possa essere considerato residuale, se non è stato utilizzato precedentemente un inibitore di ROS-1.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare NSCLC in presenza di mutazioni. Focus su entrectinib nel trattamento del tumore polmonare NSCLC ROS1 positivo, in stadio avanzato non precedentemente trattato con inibitori di ROS-1(cornice blu)



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

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE, NSCLC, AVANZATO POSITIVO PER LA FUSIONE DI RET, DOPO UNA 1°LINEA DI TERAPIA

L01EX23 PRALSETINIB –os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene *REarranged during Transfection* (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in monoterapia per il trattamento in linee successive alla prima di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene *REarranged during Transfection* (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili relative a pralsetinib autorizzato da EMA in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene *REarranged during Transfection* (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’indicazione rimborsata del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

L’indicazione rimborsata di pralsetinib limita l’uso del farmaco alla “monoterapia per il trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene *REarranged during Transfection* (RET) in linee successive alla prima in pazienti adulti non precedentemente trattati con un inibitore di RET”.

Il farmaco 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 pralsetinib, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/19_GAVRETO_Scheda_Innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: inibitori di RET, pralsetinib e selpercatinib

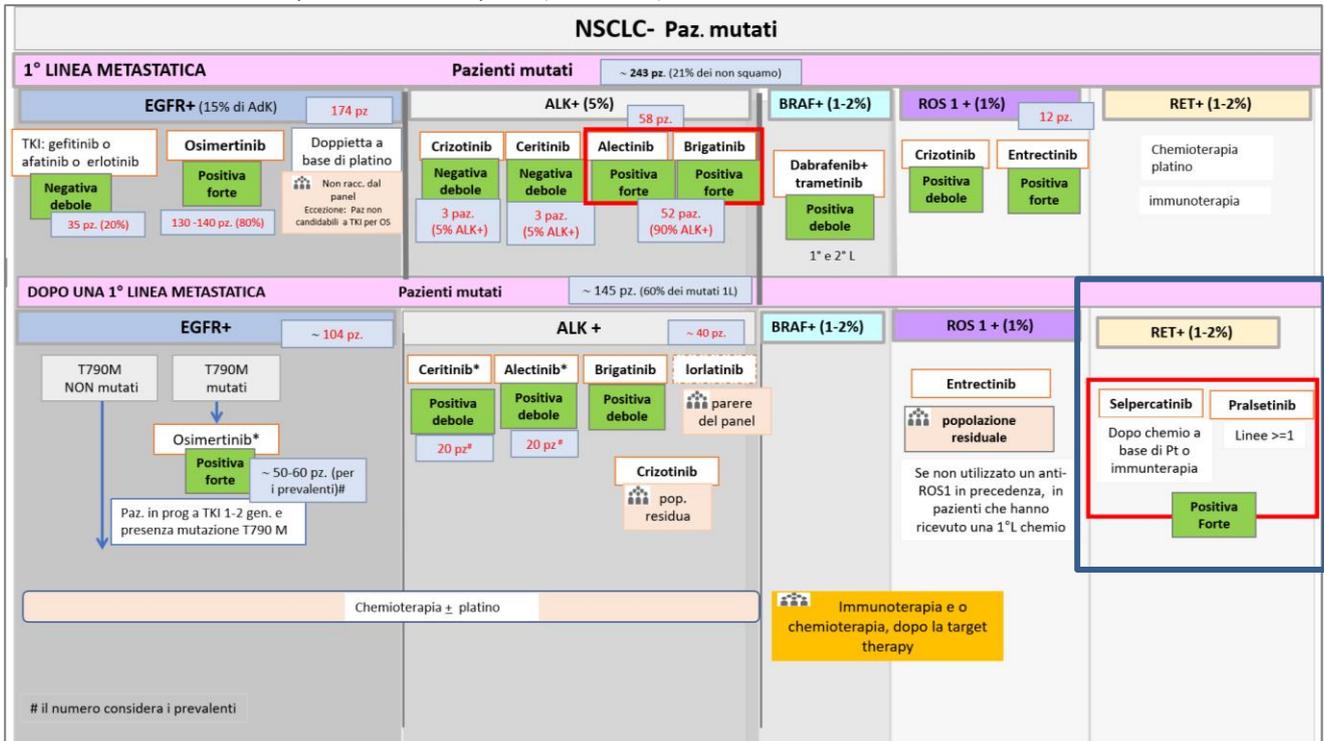
Raccomandazione: “Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, positivo alla fusione di RET che richiedono una terapia sistemica successiva alla prima, un inibitore di RET, selpercatinib o pralsetinib, deve essere utilizzato”.

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, agli inibitori di RET per l’indicazione del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) positivo alla alterazione di RET, in stadio avanzato, selpercatinib e pralsetinib, 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 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare NSCLC in presenza di mutazioni. Focus su pralsetinib e selpercatinib nel NSCLC -RET positivo, in stadio avanzato non precedentemente trattato con inibitori di RET, in linee di terapia successive alla prima (cornice blu)



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

L01FC01 DARATUMUMAB –sc, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica AL di nuova diagnosi”.

Per la nuova indicazione terapeutica è riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

DECISIONE DELLA CRF

Nel rispetto di quanto previsto dall' art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, è inserita in PTR, nelle more della valutazione da parte del Panel GReFO, l'estensione di indicazione di daratumumab in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per “il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi”. All'estensione d'indicazione di daratumumab è stato riconosciuto il requisito di innovatività piena (GU n.22 del 27.01.2023). Il farmaco è classificato in classe H OSP. La prescrizione con Registro web based AIFA deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, preso atto del riconoscimento del requisito di innovatività e considerata la Scheda di valutazione di AIFA (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1818857/10_Daralex_scheda_innovativita_GRADE.pdf), inserisce la nuova indicazione di daratumumab in PTR.

Il requisito di innovatività è stato attribuito sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE; moderata. Si riportano in sintesi le principali considerazioni del documento di AIFA.

Bisogno terapeutico importante: L'amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) è una condizione incurabile e progressiva, che si sviluppa sulla base di una neoplasia plasmacellulare ma può essere associata ad altre malattie linfoproliferative in cui vi è un'eccessiva secrezione di catene leggere libere κ o λ. I trattamenti disponibili, hanno come obiettivo la riduzione del clone neoplastico e, come conseguenza, la riduzione della

produzione di proteina amiloide. L'impatto di questi trattamenti sui depositi tissutali preesistenti è limitato e il danno d'organo già presente alla diagnosi risulta, nella maggior parte dei casi, irreversibile.

Le alternative terapeutiche attualmente disponibili vanno da procedure di trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) a trattamenti simili a quelli utilizzati per il mieloma multiplo, disponibili attraverso la Legge 648/96, costituite da terapie a base di bortezomib (CyborD) o Melphalan+prednisone, o immunomodulatori (lenalidomide, talidomide e pomalidomide). Tali trattamenti pur rallentando la velocità di progressione, hanno dimostrato impatti minimi sul danno d'organo preesistente e la storia naturale della malattia è fortemente condizionata dallo stato di compromissione d'organo al momento della diagnosi.

Il valore terapeutico aggiunto è stato considerato **importante**. Lo studio clinico che ha portato alla registrazione dell'indicazione di daratumumab nel trattamento di prima linea dell'amiloidosi (AL) ha confrontato daratumumab in add-on alla combinazione ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (Dara-CyBorD) verso la combinazione CyBorD, in un RCT di superiorità, di fase III, in aperto. Ad un follow-up mediano di 20,3 mesi, la percentuale di pazienti con risposta ematologica completa (CRh), esito principale dello studio, è stata, rispettivamente, nei bracci Dara-CyborD e CyborD del 59% vs 19,2% con un OR di 5,90 (95%CI da 3,72 a 9,37, $p < 0.0001$). Il tasso di ORR è stato rispettivamente nei due bracci di 91,8% vs 76,7% e il tasso di risposta \geq VGPR 79% (95%CI da 72,6 a 84,5) vs 50,3% (95%CI da 43 a 57,5), con un OR di 3,74 (95%CI da 2,39 a 5,86). I risultati dell'analisi primaria erano coerenti nei principali sottogruppi, incluso quello definito dal livello di compromissione cardiaca al basale. Ad un follow up più breve, sono stati osservati vantaggi a favore di Dara-CyborD anche in termini di Progression Free Survival (HR 0,58, 95%CI da 0,36 a 0,93, $p = 0.0211$) e di Event Free Survival (HR 0,39; 95%CI da 0,27 a 0,56) sebbene non siano state raggiunte le mediane di sopravvivenza in entrambi i bracci. Dato il follow-up immaturo, non sono disponibili risultati di Overall Survival, esito importante per la definizione del beneficio clinico nella condizione progressiva ed incurabile dell'amiloidosi (AL).

Da un punto di vista di sicurezza, l'aggiunta di daratumumab al regime CyBorD ha comportato un peggioramento del profilo di tollerabilità, con un incremento dell'incidenza di diarrea (35,8% vs. 30,3%), costipazione (34,2% vs. 28,7%), neuropatia periferica (31,1% vs. 19,7%), infezioni del tratto respiratorio superiore (25,9% vs. 11,2%), linfopenia (18,7% vs. 14,9%), neutropenia (10,9% vs. 6,4%) e polmoniti (10,9% vs. 6,4%).

Qualità delle evidenze: moderata. E' stato effettuato un singolo downgrade per imprecisione a causa dell'imaturità dei dati di OS, considerato un esito critico per una valutazione del reale beneficio clinico della patologia.

ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO, DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA (GEJ) O DELL'ESOFAGO

L01FF01 NIVOLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) \geq 5".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino per il "trattamento in prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) \geq 5", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

Il farmaco nivolumab 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 nivolumab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/44_OPDIVO_carcinoma_stomaco_Scheda_innovativa_GRADE.pdf

Trattamento: nivolumab+chemioterapia a base di fluoropirimidine e platino

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastroesofagea o dell’esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, con espressione di PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 , nivolumab in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino deve essere utilizzato”.

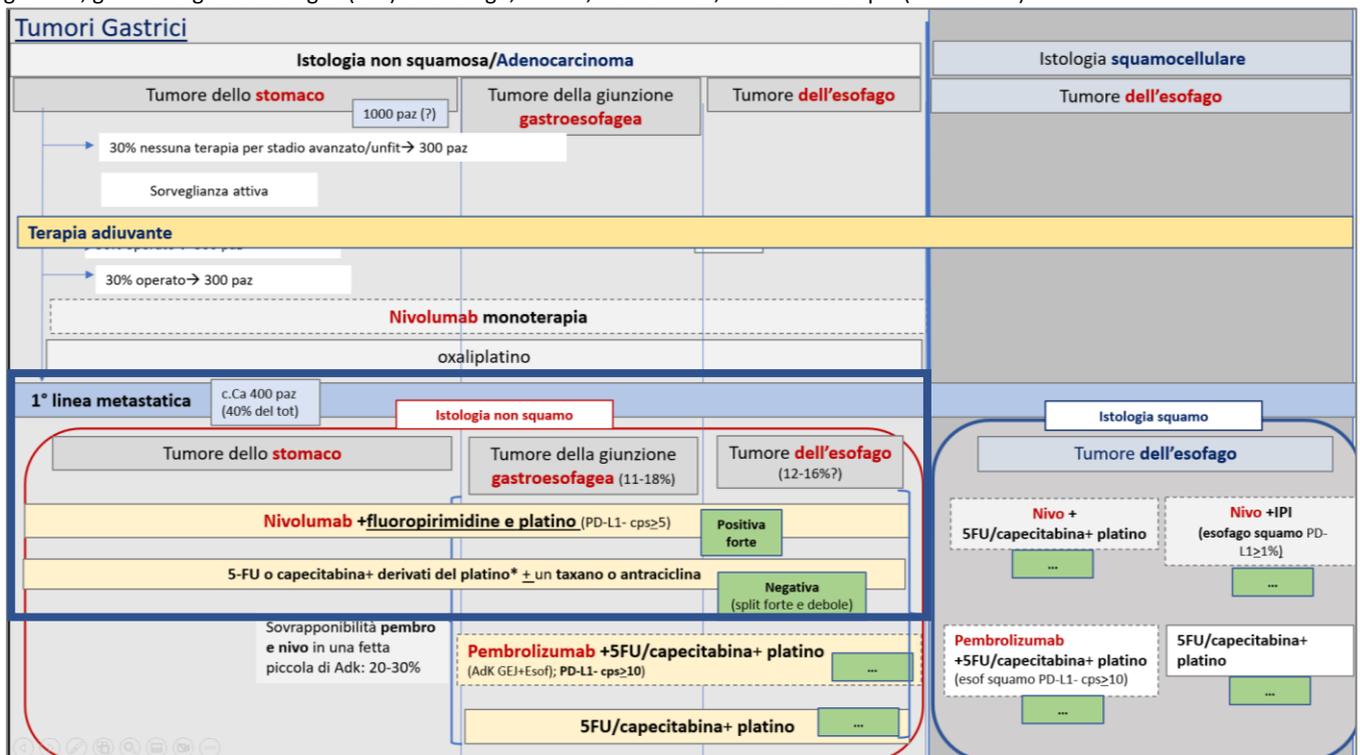
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: chemioterapia a base di fluoropirimidine e platino

Raccomandazione: Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastroesofagea o dell’esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, con espressione di PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 , la chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino non deve/non dovrebbe essere utilizzata.

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia di nivolumab in associazione a chemioterapia nel trattamento del tumore gastrico, giunzione gastroesofagea (GEJ) ed esofago, HER2-, metastatico, 1° linea di terapia (cornice blu)



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

Trattamenti all'interno di bordi tratteggiati: in corso di negoziazione da AIFA

L01FG01 BEVACIZUMAB BIOSIMILARE (Vegzelma®) – ev, H OSP.**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di un ulteriore biosimilare di bevacizumab (Vegzelma®).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Vegzelma® è un nuovo biosimilare di Avastin® disponibile in commercio dal 09/01/2023 come concentrato per soluzione per infusione in flaconcini da 4 ml e 16 ml (25mg/ml). E' stato approvato da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC). Questo prodotto presenta indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Avastin®) ed è rimborsato SSN in classe H OSP. Attualmente Vegzelma® non è inserito 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.

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

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato CT-P16 (N=342) e Avastin® EU (N= 347) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino e paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso o non specificato, recidivato o metastatico (*Verschraegen C et al. BioDrugs (2022) 36:749–760*). L'esito primario di efficacia valutato durante i 6 cicli di induzione era il tasso di risposta obiettiva completa (ORR basato sulla migliore risposta ottenuta nel periodo in studio, misurato come RR (intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36) oppure come diff. del rischio RD (intervallo $\pm 12,5\%$) sia nella popolazione ITT che nella e popolazione PP.

Vegzelma® ha dimostrato l'equivalenza rispetto all'originator Avastin® EU considerato che l'esito primario (ORR) durante il periodo di induzione, nella popolazione ITT, è stato raggiunto dal 42,40% dei pazienti del gruppo CT-P16 rispetto al 42,07% del gruppo trattato con EU-bevacizumab con una RD di 0,40 (IC95% da - 7,02 a 7,83, margini all'interno dell'intervallo predefinito di -12.5 to +12.5%)

Infine 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 di CT-P16 con l'originator EU.

L04AC18 RISANKIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: reumatologo, dermatologo, internista).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un’intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole alla modifica della Raccomandazione n. 6 del Doc. PTR n. 210 che definisce i criteri di scelta fra i farmaci biologici (bDMARDs) disponibili in PTR dopo fallimento dei farmaci convenzionali (csDMARD) nel trattamento dell’Artrite psoriasica e all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazioni di risankizumab 150 mg soluzione iniettabile in siringa o penna preriempita, classe H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti reumatologo, dermatologo o internista).

La CRF ha espresso, inoltre, parere favorevole all’allineamento della sezione della raccomandazione dedicata alla scelta dei farmaci biologici, condivisa con i Gruppi di Lavoro regionali dei Reumatologi e dei Dermatologi, secondo il criterio del costo-opportunità nei seguenti Documenti regionali:

- “Linee guida terapeutiche n. 7. Trattamento sistemico dell’artrite psoriasica nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici” (Documento PTR n. 210);
- “Linee guida terapeutiche n. 2. Trattamento sistemico dell’artrite reumatoide nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici” (Documento PTR n. 203);
- “Linee guida terapeutiche n. 11. Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell’adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici” (Documento PTR n. 277);
- “Linee guida terapeutiche n. 1. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici” (Documento PTR n. 94).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1), selettivo per l’interleuchina 23 (IL-23). Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 150 mg alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane e rappresenta una ulteriore opzione terapeutica nel trattamento dell’artrite psoriasica, all’interno della classe degli inibitori dell’interleuchina.

Raccomandazione n.6 del documento regionale (Doc. PTR n. 210) per i farmaci biologici nell'artrite psoriasica**Quesito 6****Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili?
Quali i dati di sicurezza?****RACCOMANDAZIONE**

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere gli anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare) gli anti IL-17 (ixekizumab, secukinumab) gli anti IL-23 (guselkumab*, risankizumab*), gli anti IL 12/23 (ustekinumab*)**, i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs.

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:

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

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori), ed all'interno di ogni singola classe **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.

*ustekinumab non ha dimostrato efficacia nel trattamento della malattia assiale; guselkumab e risankizumab non hanno dati conclusivi su questa manifestazione clinica.

Raccomandazione n. 5 del documento regionale (Doc. PTR n. 203) per i farmaci biologici nel trattamento sistemico dell'artrite reumatoide

Quesito 5

Quali sono i criteri di scelta fra i **bDMARDs** disponibili dopo fallimento ai **csDMARDs**?
Quali i dati di sicurezza ?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni approvate e rimborsate SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che gli **anti TNF alfa** (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab e i loro biosimilari), **gli inibitori della interleuchina 6** (sarilumab, tocilizumab) **ed abatacept**, siano i **bDMARDs** da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di **csDMARDs** indipendentemente dal loro meccanismo d'azione.

Sulla base delle seguenti considerazioni:

- per tutti i farmaci soprariportati la maggior parte degli studi sono stati disegnati verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra di loro;
- per tutti, l'associazione con MTX ha dimostrato di aumentare l'efficacia sulle manifestazioni diniche, la progressione radiologica e/o la persistenza in terapia;
- i pochi studi di confronto diretto non consentono di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto ad un altro nell'uso prevalente (vedi commento nel testo);
- i farmaci biosimilari si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto al proprio originator, tanto che EMA li ha dichiarati intercambiabili;
- **adalimumab**, **etanercept** e **infliximab** posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;

il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchina 6 e **abatacept**) **ed all'interno di ogni singola classe**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni diniche **si dovrebbero privilegiare quelli con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Il trattamento scelto dovrebbe essere associato, ogniqualvolta clinicamente possibile, a **csDMARD** (preferenzialmente MTX).

Il GdL, in coerenza con le LG EULAR ed ACR, non esprime raccomandazioni su **anakinra** considerato il suo uso molto limitato e le modeste prove di efficacia disponibili.

Raccomandazione n. 5 del documento regionale (Doc. PTR n. 277) sul trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche.

Quesito 5

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)?
Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili ?
Quali i dati di sicurezza ?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infiximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab), **considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN**, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate (*vedi tabella 6*) ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- presenza di malattia attiva definita come segue:
 - ◆ **per la spondilite anchilosante (SA):** malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4
 - ◆ **per la SpAa-nonRx:** malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e uno fra:
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
 - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).Nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi (la prescrizione prevede la compilazione del PT AIFA).

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale.

Premesso che i dati di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-TNF alfa sono più consolidati, in assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab (*vedi commenti nel testo*), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infiximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infiximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infiximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α e inibitore dell'interleuchina 17A) ed all'interno della classe degli anti-TNF α , 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.

Raccomandazione n. 5 del documento regionale (Doc. PTR n. 94) sul trattamento sistemico della Psoriasi a placche.

Quesito 5**Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici?
Quali i dati di sicurezza?****RACCOMANDAZIONE**

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere gli anti-TNF α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare), **gli anti IL-12/23** (ustekinumab), **gli anti IL-17** (secukinumab, ixekizumab e brodalumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab) i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a cDMARDs.

Il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci:

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

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

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

S01LA04 RANIBIZUMAB – ivtr, H OSP, Nota AIFA 98 (per le indicazioni nel trattamento di AMD e DME), SCHEDA WEB BASED AIFA MULTIFARMACO PER LA PRESCRIZIONE DEGLI ANTI-VEGF INTRAVITREALI.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “nei neonati pretermine per il trattamento della retinopatia del prematuro (ROP) in zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 3+) o AP-ROP (Aggressive Posterior ROP)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazioni di ranibizumab all’uso “nei neonati pretermine per il trattamento della retinopatia del prematuro (ROP) in zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 3+) o AP-ROP (Aggressive Posterior ROP)”. Il farmaco è classificato in classe H OSP. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Oculistica deve avvenire attraverso la Scheda web based AIFA multifarmaco per la prescrizione degli antiVEGF intravitreali, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La retinopatia del prematuro (ROP) è una malattia proliferativa dei vasi retinici in sviluppo che può colpire i nati prematuri prima della 32° settimana di gestazione e/o peso alla nascita < 1.500 g. Sulla base dei dati di letteratura si stima che il 26,9% dei nati pretermine (prima della 32° settimana di gestazione) sia affetto da ROP.

Durante la vita fetale, i vasi sanguigni che nutrono la retina si sviluppano in senso centrifugo, dal nervo ottico centrale alla periferia e terminano questo sviluppo poco prima della nascita nei neonati a termine; nel prematuro, invece, tale processo si completa dopo la nascita.

La ROP si verifica in conseguenza di un’anormale proliferazione dei vasi retinici che determinano una cresta di tessuto tra la retina centrale vascolarizzata e la retina periferica non vascolarizzata; lo sviluppo di ROP è di conseguenza correlato alla proporzione di retina che rimane avascolare alla nascita. Nelle forme gravi, la neovascolarizzazione invade il vitreo.

La diagnosi viene posta mediante oftalmoscopia.

Si stima che il 12,8% dei pazienti affetti da ROP richieda il trattamento.

Il trattamento di riferimento è stato finora il laser.

Ranibizumab ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento della ROP a settembre 2021.

In base a quanto riportato in RCP, deve essere somministrato alla posologia raccomandata di 0,2 mg (0,02 ml) mediante iniezione intravitreale in condizioni asettiche, utilizzando il Kit VISISURE che include una siringa ad alta precisione a basso volume ed un ago per iniezione 30Gx ½”.

Il trattamento iniziale è di una singola iniezione per occhio; possono essere trattati entrambi gli occhi nello stesso giorno.

Se vi sono segni di attività della malattia, entro sei mesi dall’inizio del trattamento possono essere somministrate fino a tre iniezioni per occhio con un intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio di almeno quattro settimane.

RETTIFICA ALLA RACCOMANDAZIONE RELATIVA A DURVALUMAB PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL POLMONE A PICCOLE CELLULE IN STADIO ESTESO (ES-SCLC), RIPORTATA IN ALLEGATO ALLA DETERMINA NUM. 3146 DEL 15/02/2023 RELATIVA ALL'AGGIORNAMENTO DI DICEMBRE 2022 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Di seguito si riporta il testo della raccomandazione relativa a durvalumab per il trattamento del tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), modificata rispetto ad un refuso rilevato nella precedente versione. La presente versione sostituisce quella precedentemente pubblicata.

Trattamento: durvalumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), il trattamento di induzione in prima linea con **durvalumab** in associazione a **carboplatino ed etoposide**, seguito da mantenimento con **durvalumab** in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Il documento PTR n. 332 è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

FARMACI INNOVATIVI RECENTEMENTE NEGOZIATI, DA RENDERE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILI PER LE INDICAZIONI REGISTRATE

Nel rispetto di quanto previsto dall'art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, è reso disponibile, nelle more delle raccomandazioni del Panel GRFO e della valutazione da parte della CRF:

- **tebentafusp** per l'uso "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività condizionata (GU n. 57 del 08.03.2023).
Classificazione SSN: H OSP.