

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 11509 del 25/05/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/11973 del 25/05/2023

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO 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. 7248 del 05/04/2023, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 02 febbraio e 02 marzo 2023;
- il 23 marzo 2023 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 duecentocinquantaquattro 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 duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi 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 23 MARZO 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

A10BK01 DAPAGLIFLOZIN – os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo, geriatra e nefrologo), PIANO TERAPEUTICO AIFA WEB BASED (MRC), PHT.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per dapagliflozin nell'estensione delle indicazioni al trattamento della malattia renale cronica negli adulti, ha espresso parere favorevole all'inserimento dell'indicazione in PTR. Dapagliflozin è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo, geriatra e nefrologo), PHT. È previsto che la prescrizione avvenga attraverso un Piano terapeutico AIFA web based ad hoc per la MRC, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Tenuto conto degli ulteriori elementi di seguito riportati, ovvero:

- del ruolo di dapagliflozin nella terapia ipoglicemizzante nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e del fatto che la prescrizione, anche informatizzata attraverso il sistema TS, del farmaco per tale indicazione nell'ambito della Nota AIFA 100 può avvenire sia da parte del MMG che degli specialisti dei Centri diabetologici;
- del fatto che il farmaco è approvato e rimborsato anche per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico con frazione di eiezione ridotta (GU n. 3 del 05.01.2022) e che la prescrizione per tale indicazione da parte degli specialisti cardiologi prevede un Piano terapeutico web based AIFA ad hoc;

la CRF ribadisce l'importanza che la decisione di aggiungere dapagliflozin alla terapia ipoglicemizzante in corso nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso cardiaco e/o malattia renale cronica debba essere assunta in collaborazione con lo specialista diabetologo al fine di poter ottimizzare contestualmente l'intera terapia ipoglicemizzante. Considera, inoltre, fondamentale un'adeguata anamnesi farmacologica in occasione della prescrizione del farmaco da parte dei rispettivi specialisti al fine di evitare che dapagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente per altra indicazione.

Inoltre, la Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- dei pareri espressi dai Servizi/Dipartimenti farmaceutici al fine della individuazione della modalità più opportuna di erogazione, tra distribuzione diretta e per conto,
- delle considerazioni emerse nella riunione del 2 febbraio us (riportate nel verbale relativo: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf-2-febbraio-2023.pdf>);

ritiene di individuare nella distribuzione diretta la modalità più idonea a consentire il monitoraggio della appropriatezza prescrittiva ed una adeguata ricognizione del trattamento. Tale decisione è assunta in via temporanea per un periodo di 12 mesi sia per quanto riguarda l'indicazione nel trattamento della MRC che per l'indicazione nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico con frazione di eiezione ridotta, entrambe soggette a Piano terapeutico web based AIFA. Al termine di tale periodo, verrà assunta una decisione definitiva rispetto al canale distributivo che tenga conto del contesto prescrittivo, dell'organizzazione del percorso assistenziale e di presa in carico globale dei pazienti con le patologie sopra indicate.

Tale decisione è estesa ad empagliflozin limitatamente all'indicazione nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

Restano, invece, confermate per entrambi gli SGLT2 inibitori l'attuale modalità di prescrizione e di erogazione per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Si precisa, inoltre, che per quanto riguarda il Registro web based AIFA per dapagliflozin nel trattamento della malattia renale cronica, verrà aperta l'area clinica “nefrologia” al fine di consentire agli specialisti nefrologi o con competenza nefrologica delle Aziende Sanitarie di avere accesso alla compilazione del Registro AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell'ambito degli SGLT2 inibitori, attualmente dapagliflozin è l'unico principio attivo per cui è approvata e negoziata da AIFA la rimborsabilità SSN per il trattamento della malattia renale cronica (MRC).

La posologia abituale è analoga a quella prevista per l'uso nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dello scompenso cardiaco sintomatico e cioè 10 mg una volta al giorno; non è necessaria la titolazione. È, tuttavia, previsto che se dapagliflozin viene associato a regimi ipoglicemizzanti in particolare se contenenti insulina o sulfoniluree la posologia di tali farmaci venga rivalutata al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Nei pazienti con insufficienza epatica grave è previsto che dapagliflozin venga somministrato ad una posologia iniziale più bassa (5 mg/die) che, se tollerata, può essere successivamente aumentata a 10 mg/die. In RCP viene sottolineato che nello studio registrativo principale DAPA-CKD, dapagliflozin è stato somministrato in associazione con altre terapie per la malattia renale cronica.

Il Piano terapeutico AIFA prevede tra i criteri di eleggibilità che il paziente presenti uno stadio di malattia compreso tra G2 e G4, un valore al basale di eGFR tra 25 e 75 ml/min/1,73 m² e di albuminuria [Albumina (mg)/Creatinina (g) urinarie] tra 200 e 5.000 mg/g e per quanto riguarda la terapia farmacologica, che i pazienti siano in trattamento stabile con ACE inibitori o sartani (ARB) alla dose massima tollerata da almeno 4 settimane.

B02BX08 AVATROMBOPAG – os, H RR.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) primaria cronica nei pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline)".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di avatrombopag al "Trattamento della trombocitopenia immune (ITP) primaria cronica nei pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline)". Avatrombopag è classificato in classe H RR.

La CRF, inoltre chiede che il GReFO definisca il posto in terapia di avatrombopag rispetto al trattamento con i farmaci attualmente disponibili e autorizzati per la stessa indicazione, eltrombopag e romiplostim.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La trombocitopenia immunitaria primaria cronica (persistenza da almeno 12 mesi) è una forma acquisita immunomediata da autoanticorpi che distruggono le piastrine. Prove recenti suggeriscono che nell'ITP si verifica anche una produzione subottimale di piastrine dovuta alla soppressione della funzione dei megacariociti. Negli adulti la malattia ha un esordio tipicamente insidioso (non è preceduta da una malattia virale o di altra natura) e normalmente segue un decorso cronico.

In Europa, nella popolazione adulta l'ITP ha un'incidenza da 1,6 a 3,9 casi ogni 100.000 abitanti all'anno. Tale incidenza cresce con l'avanzare dell'età, colpisce entrambi i sessi tranne che nell'età adulta (30-60 anni), dove la malattia è più diffusa nelle donne.

I segni e i sintomi della malattia variano ampiamente da un paziente all'altro; molti pazienti non presentano sintomi o presentano lividi minimi, mentre altri manifestano gravi emorragie (gastrointestinali, cutanee e delle mucose o emorragie intracraniche). La gravità della trombocitopenia correla in una certa misura, ma non completamente, con il rischio di sanguinamento. I principali fattori di rischio di sanguinamento da considerare nella gestione della ITP sono: età avanzata, stile di vita, assunzione di farmaci concomitanti che possono interferire con la coagulazione e disturbi emorragici congeniti o acquisiti.

L'obiettivo principale della gestione della ITP è ottenere una conta piastrinica che prevenga i sanguinamenti maggiori piuttosto che la normalizzazione della conta piastrinica.

Le principali opzioni terapeutiche di prima linea sono rappresentate da: corticosteroidi, immunoglobuline per via endovenosa. I pazienti che non rispondono o che hanno una recidiva di malattia possono intraprendere una terapia farmacologica di seconda linea o essere sottoposti a splenectomia che tuttavia fornisce un'efficacia a lungo termine in circa il 60% dei casi.

Le terapie farmacologiche di seconda linea includono: desametasone o metilprednisolone ad alte dosi, Ig EV ad alte dosi, alcaloidi della vinca e danazolo, ciclofosfamide, azatioprina e ciclosporina o micofenolato mofetile e l'anticorpo monoclonale anti CD-20, rituximab.

Le più recenti opzioni terapeutiche inserite in PTR, approvate e rimborsate SSN per il trattamento di pazienti con ITP cronica refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline) sono eltrombopag e romiplostim somministrabili per via orale e per via endovenosa, rispettivamente. Questi farmaci appartengono alla classe degli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO- α), principale citochina coinvolta nella regolazione della produzione di megacariociti e di piastrine, attraverso una via simile a quella utilizzata dalla TPO endogena. Avatrombopag (AVA) condivide con questi ultimi farmaci il meccanismo d'azione; viene somministrato per via orale ad una dose iniziale di 20 mg con la possibilità di ridurre o di aumentare la dose giornaliera fino ad un massimo di 40 mg/die, per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$; per contenere al massimo il rischio di sanguinamento viene raccomandata l'assunzione della dose più bassa possibile.

RECEPIMENTO DELL'AGGIORNAMENTO DEL PIANO TERAPEUTICO WEB BASED AIFA DI SACUBITRIL/VALSARTAN.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito l'aggiornamento del Piano terapeutico web based di sacubitril/valsartan, in vigore dal 05.03.2023. AIFA ha aggiornato il Piano terapeutico a seguito della rinegoziazione del farmaco (GU n. 54 del 04.03.2023).

In particolare, l'aggiornamento prevede che:

- siano eleggibili al trattamento pazienti con una frazione di eiezione ventricolare $\leq 40\%$ in coerenza con quanto previsto dai Piani terapeutici web based degli SGLT2 inibitori per l'uso nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico a ridotta frazione di eiezione (in precedenza era 35%);
- non sia più necessario riportare i valori del BNP o del NT-proBNP ai fini della prescrizione;
- la somministrazione della miglior terapia farmacologica tollerata sia avvenuta per almeno 1 mese (in precedenza la durata era di almeno 6 mesi);
- tra le opzioni relative alla terapia effettuata dal paziente siano selezionabili gli SGLT2 inibitori;
- la durata del primo Piano terapeutico sia di 6 mesi, mentre i Piani terapeutici successivi potranno avere una durata di 6 o 12 mesi sulla base di quanto lo specialista riterrà più opportuno.

C10AX15 ACIDO BEMPEDOICO – os, A RR, SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso”.

C10BA10 ACIDO BEMPEDOICO ED EZETIMIBE – os, A RR, SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA, PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in combinazione con una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di colesterolo-lipoproteina a bassa densità (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe,
- in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C solo con ezetimibe,
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte con o senza statina.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 337 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ACIDO BEMPEDOICO IN MONOTERAPIA (Nilemdo®) O ASSOCIATO AD EZETIMIBE (Nustendi®)”

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 acido bempedoico e della sua associazione preconstituita con ezetimibe per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) e della dislipidemia mista negli adulti. Entrambi sono classificati in classe A RR PHT, con Scheda di prescrizione AIFA cartacea da compilarsi a cura dello specialista o MMG che segue il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e nel follow up (GU n. 22 del 27.01.2023). La Scheda cartacea individua i seguenti setting di pazienti in cui l'acido bempedoico è prescrivibile in regime SSN, quando è sufficiente al raggiungimento del target di LDL-C¹ una ulteriore riduzione del colesterolo LDL di circa il 20%:

- pazienti in cui non è stato possibile raggiungere il target di LDL-C nonostante il trattamento di 1° e 2° livello con statine alla massima dose tollerata ed ezetimibe;
- pazienti in cui non è stato possibile raggiungere il target di LDL-C in corso di trattamento con ezetimibe in presenza di controindicazione o intolleranza (totale o alle alte dosi) al trattamento di 1° e 2° livello con statine;
- pazienti in cui non è stato possibile raggiungere il target di LDL-C in corso di trattamento di 1° e 2° livello con statine, alla massima dose tollerata, in presenza di intolleranza all'ezetimibe (solo per l'associazione preconstituita acido bempedoico/ezetimibe);
- pazienti che non tollerano le statine e l'ezetimibe.

La CRF ha elaborato una Scheda regionale per la prescrizione a partire dal template AIFA (Documento PTR n. 337*) con l'obiettivo di facilitare i clinici, esplicitando maggiormente i criteri di eleggibilità al trattamento.

Inoltre, la Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- dei pareri espressi dai Servizi/Dipartimenti farmaceutici al fine della individuazione della modalità più opportuna di erogazione, tra distribuzione diretta e per conto,
- delle considerazioni emerse nella riunione del 2 marzo us (riportate nel verbale relativo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_2-marzo-2023.pdf)

ritiene di individuare nella distribuzione diretta la modalità più idonea a consentire il monitoraggio della appropriatezza prescrittiva. ed una adeguata ricognizione del trattamento. Tale decisione è assunta in via temporanea per un periodo di 12 mesi al termine del quale verrà assunta una decisione definitiva rispetto al canale distributivo che tenga conto del contesto prescrittivo, dell'organizzazione del percorso assistenziale e della presa in carico globale dei pazienti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosintrifosfato citrato liasi (ACL) che abbassa i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato. L'ACL è un enzima a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi nel percorso di biosintesi del colesterolo.

L'acido bempedoico (AcB, ETC-1002) è un profarmaco e necessita dell'attivazione da parte dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1, espressa principalmente nel fegato e non nel muscolo scheletrico) in un derivato del CoA, l'ETC-1002-CoA.

L'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA comporta:

- la riduzione della sintesi del colesterolo nel fegato e dei livelli di LDL-C circolanti attraverso una sovraregolazione dei recettori delle lipoproteine a bassa densità;
- la soppressione della biosintesi degli acidi grassi epatici.

La posologia è di 180 mg/die; l'assunzione è indipendente dai pasti.

¹ * I target di LDL-C da raggiungere in base al livello di rischio CV sono quelli previsti dalla nota AIFA 13:

Rischio medio (LDL-C < 130 mg/dl), **Rischio moderato** (LDL-C < 115 mg/dl)

Rischio alto (LDL-C < 100 mg/dl), **Rischio molto alto** (LDL-C < 70 mg/dl o riduzione di almeno il 50% del LDL-C)

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 Commissione Regionale del Farmaco ha approvato l’aggiornamento di marzo 2023 del “Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell’adulto. Anticorpi monoclonali nella profilassi del COVID-19” (Documento PTR n. 332*).

L’aggiornamento recepisce i dati più recenti rispetto alle varianti di SARS-Cov2 circolanti in Italia ed in particolare in Regione Emilia-Romagna, pubblicati dall’Istituto Superiore di Sanità il 17 marzo scorso e delle decisioni assunte dalle autorità regolatorie relativamente all’antivirale molnupiravir.

In particolare, per quanto riguarda molnupiravir il CHMP di EMA ha da poco completato la revisione dei dati di efficacia disponibili per l’uso nel trattamento precoce di COVID-19 negli adulti con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme gravi e, nella riunione del 20-23 febbraio 2023, ha espresso parere negativo a concedere al farmaco l’Autorizzazione all’immissione in Commercio ordinaria. Dopo aver valutato i dati disponibili ed in particolare lo studio MOVEOUT, compresa l’analisi finale dei dati non ancora pubblicata, e lo studio PANORAMIC, il CHMP ha concluso che non è stato confermato un beneficio clinico di molnupiravir in termini di riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte rispetto ai dati parziali pubblicati in precedenza. Per quanto riguarda lo studio PANORAMIC essendo in aperto e su esiti valutati attraverso l’analisi di un diario tenuto dal paziente on line, non era adeguato a valutare la riduzione della durata della malattia o del tempo di recupero. Il CHMP ha affermato che i dati disponibili non consentono di identificare un sottogruppo specifico di pazienti in cui possa esservi tale beneficio. Non sono emersi problemi di sicurezza correlati al trattamento.

La CTS di AIFA, tenuto conto del parere del CHMP ha stabilito che - analogamente a quanto deciso dalla maggior parte dei Paesi europei nei quali era stata prevista un’autorizzazione all’uso emergenziale - l’utilizzo di molnupiravir in pazienti Covid-19 debba essere sospeso. Il registro AIFA per la prescrizione del farmaco è stato quindi chiuso. La relativa Determina è stata pubblicata nella G.U. n. 62 del 14.03.2023. Non è, inoltre, necessario restituire il farmaco rimasto che potrà essere conservato nei siti di deposito regionale.

MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM (WM)

L01EL01 IBRUTINIB –os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata”.

L01EL03 ZANUBRUTINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per zanubrutinib e ibrutinib in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco zanubrutinib e dell’estensione di indicazione del farmaco

ibrutinib, secondo le indicazioni rimborsate dei due farmaci ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

La rimborsabilità negoziata da AIFA per zanubrutinib è relativa sia ai pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, sia al trattamento di prima linea per i pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia; per quanto riguarda ibrutinib la rimborsabilità è relativa solamente ai pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

I farmaci zanubrutinib e ibrutinib sono classificati in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo ed ematologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Al farmaco zanubrutinib non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell'innovatività di zanubrutinib, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1777934/10_Brukinsa_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Inibitori della tirosin Kinasi di Bruton (BTKi) per il trattamento di pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia

Trattamento: zanubrutinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM), che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, **zanubrutinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”. (Figura 1)

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

Trattamento: ibrutinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM), che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, **ibrutinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 1)

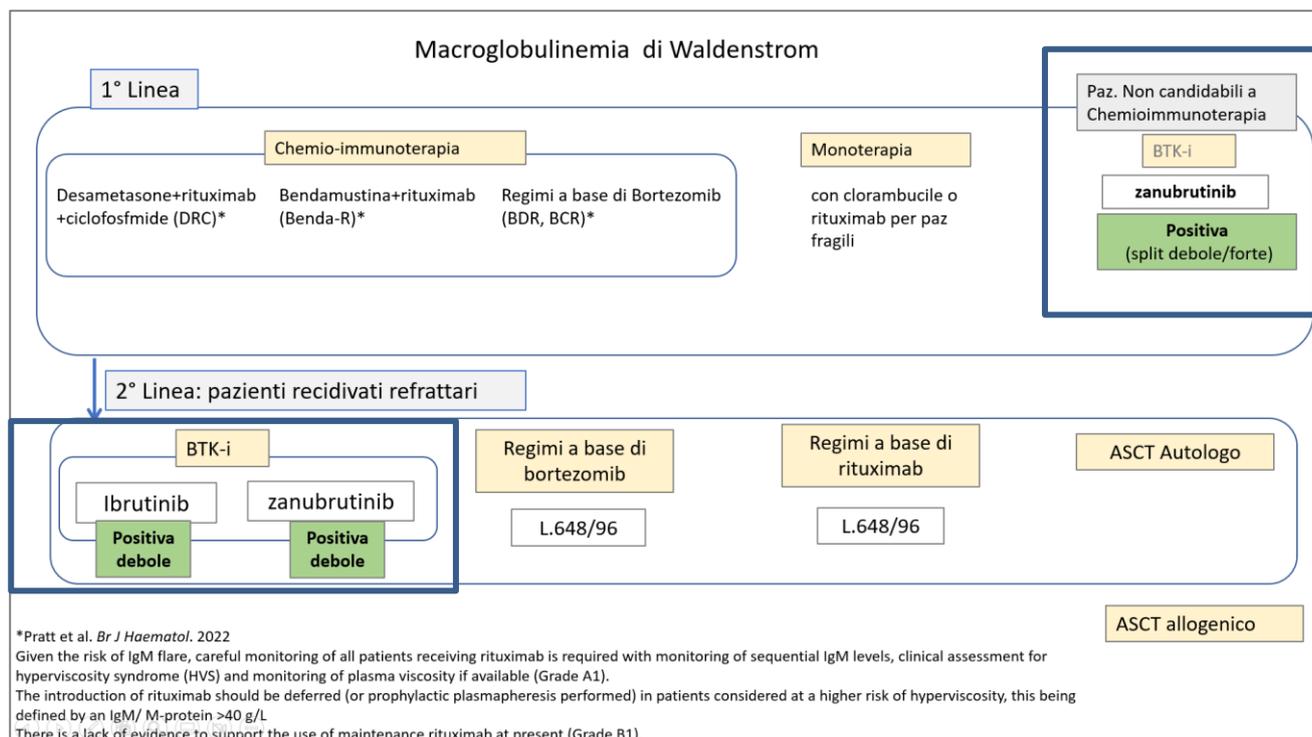
Inibitori della tirosin Kinasi di Bruton (BTKi) per il trattamento di pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) in 1° Linea di terapia

Trattamento: zanubrutinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM), non idonei alla chemio-immunoterapia, **zanubrutinib, in prima linea di terapia potrebbe/deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 1)

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la macroglobulinemia di Waldenström (WM), focus sugli inibitori della tirosinasi di Bruton (BTK-i) nei pazienti recidivati/refrattari e in 1° linea nei pazienti non candidabili a immunochimioterapia (cornici blu)



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

LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE SISTEMICO DI NUOVA DIAGNOSI

L01FX05 BRENTUXIMAB VEDOTIN –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brentuximab vedotin “in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazione 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 brentuximab vedotin 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.

Trattamento: brentuxim vedotin + ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL), non precedentemente trattati, **brentuximab vedotin** in associazione a **ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: chemioterapia CHOP

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL), non precedentemente trattati, la **combinazione chemioterapica** a base di a ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (CHOP) non dovrebbe essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole-incerto**.

LINFOMA DI HODGKIN (HL) CD30+ IN STADIO IV, IN PAZIENTI NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI

L01FX05 BRENTUXIMAB VEDOTIN –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV”.

NUOVA INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV non candidabili a trattamento con bleomicina”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brentuximab vedotin “in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazione del farmaco secondo l’indicazione rimborsata ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO, come di seguito riportato.

La rimborsabilità negoziata da AIFA per brentuximab vedotin+AVD è limitata ai pazienti **NON** candidabili a trattamento con bleomicina.

Il farmaco brentuximab vedotin 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.

Non è stata valutata l’innovatività per brentuximab vedotin.

Trattamento: brentuximab vedotin +AVD

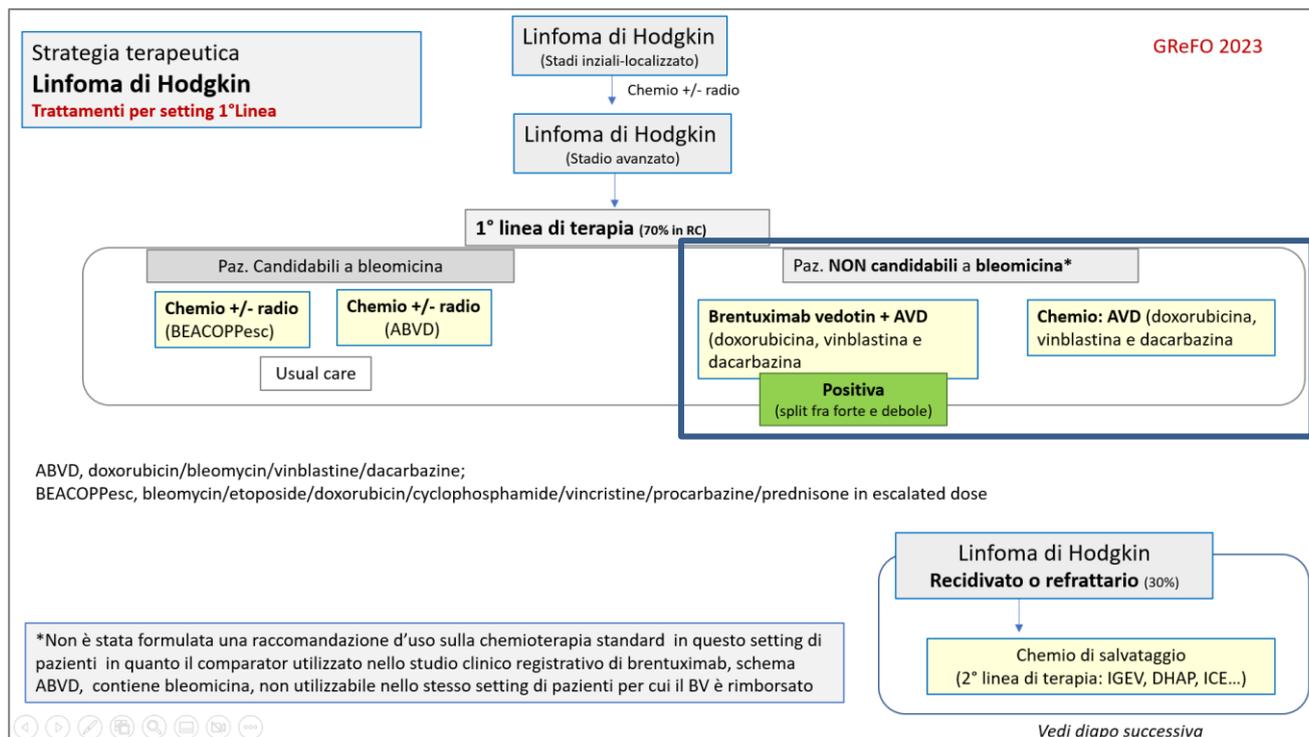
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (HL) CD30+, in Stadio IV, non precedentemente trattati, non candidabili a bleomicina*, **brentuximab vedotin** in associazione a doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) **deve/potrebbe essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 2)

*Come da indicazione rimborsata (vedi registro AIFA)

Nota: Non è stata formulata una raccomandazione d’uso sulla chemioterapia standard in questo setting di pazienti (non candidabili a bleomicina) in quanto il comparator utilizzato nello studio clinico registrativo di brentuximab vedotin (BV), è lo schema ABVD che contiene bleomicina; quindi, non utilizzabile nello stesso setting di pazienti per cui il BV è rimborsato.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il linfoma di Hodgkin in stadio avanzato in prima linea di terapia, focus sui trattamenti per i pazienti non candidabili a bleomicina (cornice blu)



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

NEOPLASIA A CELLULE DENDRITICHE PLASMACITOIDI BLASTICHE (BPDCN- BLASTIC PLASMACYTOID DENDRITIC CELL NEOPLASM)

L01XX67 TAGRAXOFUSP –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tagraxofusp “in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Il farmaco tagraxofusp 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. Non è stata richiesta l’innovatività.

Trattamento: tagraxofusp

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN) tagraxofusp deve/potrebbe essere utilizzato in prima linea di terapia”.

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

L04AC03 ANAKINRA – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, pediatra, immunologo e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti affetti da polmonite che necessitano di ossigeno supplementare (ossigeno a basso o alto flusso) e che sono a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria severa determinata da una concentrazione plasmatica del recettore solubile dell'attivatore del plasminogeno dell'urochinasi (suPAR) ≥ 6 ng/mL”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, in ossigenoterapia e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml.

L04AC07 TOCILIZUMAB – ev, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 338 “SCHEDA DI PRESCRIZIONE REGIONALE PER TOCILIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DA CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle estensioni di indicazione rimborsate SSN di:

- anakinra al trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, in ossigenoterapia e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma suPAR ≥ 6 ng/ml. Il farmaco è classificato in classe H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, pediatra, immunologo e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19) e la prescrizione deve avvenire attraverso la Scheda di prescrizione cartacea AIFA “per anakinra nel trattamento della malattia da Coronavirus-19 (COVID-19);
- tocilizumab al “trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica”. Il farmaco è classificato in classe H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19). La CRF ha elaborato a partire dal template AIFA una Scheda cartacea per la prescrizione (Documento PTR n. 338*) al fine di specificare che sulla base delle prove di efficacia disponibili in tale setting di pazienti è raccomandabile che la terapia con tocilizumab avvenga in add on ad un corticosteroide.

R03DX09 MEPOLIZUMAB – sc, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: per l’indicazione nel trattamento dell’EGPA: pneumologo, allergologo, immunologo, reumatologo e pediatra; per l’indicazione nel trattamento della HES: pneumologo, allergologo, immunologo, ematologo e reumatologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA. Per le due estensioni di indicazioni riportate di seguito è riconosciuta l’INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA.

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

3 penne preriempite 1 ml 100 mg/ml: “come terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria”.

3 siringhe preriempite: “come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 339 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI MEPOLIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGIOTE (EGPA)”

DECISIONE DELLA CRF

a. GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGIOITE (EGPA)

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 mepolizumab all’uso “come terapia aggiuntiva per pazienti di età \geq 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria”. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo, reumatologo e pediatra), PHT; la rimborsabilità nella terapia aggiuntiva dell’EGPA è associata esclusivamente alla confezione da 3 penne preriempite 100 mg/1 ml per uso s.c. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della granulomatosi eosinofila con poliangioite identificati nella Regione Emilia-Romagna nell’ambito delle Reti malattie rare deve avvenire mediante il Piano terapeutico regionale cartaceo, (Documento PTR n. 339*) elaborato a partire dal template definito da AIFA, al fine di inserire nello stesso la definizione di malattia recidivante o refrattaria, secondo i criteri individuati nelle principali Linee Guida internazionali sulla diagnosi e trattamento di questa patologia.

All’indicazione, AIFA ha riconosciuto l’innovatività condizionata.

La CRF sottolinea l’importanza che, prima della prescrizione di mepolizumab, venga effettuata, un’anamnesi farmacologica approfondita al fine di verificare che il paziente non sia già in trattamento con altro anticorpo monoclonale, non essendo attualmente pubblicato alcuno studio che abbia valutato l’efficacia e la sicurezza della somministrazione concomitante di mepolizumab con altri anticorpi monoclonali.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA, nota anche come malattia di Churg-Strauss) è una vasculite ANCA-associata, caratterizzata da rinite allergica, asma ed eosinofilia. Oltre a quadri che interessano prevalentemente un singolo organo/apparato, il paziente può presentare interessamento sistemico.

Sono più frequentemente colpiti polmone e pelle, ma possono essere interessati anche altri organi ed apparati, compresi quello cardiovascolare, gastrointestinale, il sistema nervoso ed i reni.

L’EGPA è una patologia rara: la prevalenza stimata in Europa è pari a 11-14 persone/1.000.000; la frequenza è uguale nei maschi e nelle femmine. In Italia è associata al codice di esenzione RG0050.

Il picco di diagnosi è attorno ai 40 anni, decisamente meno frequenti le diagnosi in persone con età $>$ 65 anni e nei bambini ed adolescenti. In questi ultimi spesso la malattia risulta più aggressiva e con interessamento prevalente polmonare e cardiaco.

Le complicanze vasculitiche e l’interessamento extrapolmonare sono le cause più frequenti di mortalità.

Secondo la definizione riportata nelle principali Linee Guida internazionali sulla diagnosi e trattamento delle vasculiti ANCA-associate, la malattia viene definita in fase “attiva” se sono presenti segni e/o sintomi clinici nuovi, persistenti o in peggioramento di EGPA attiva [American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation 2021; EULAR 2022].

Per malattia “recidivante” viene definita una condizione di ricorrenza di EGPA attiva dopo un periodo di remissione; viene definita “refrattaria” se permangono invariati o aumentano di intensità segni, sintomi o altre caratteristiche della vasculite nonostante un trattamento immunosoppressivo alla posologia e della durata appropriate.

Obiettivo della terapia è quello di indurre e mantenere la remissione della patologia.

Entrambe le LG considerate sono concordi nel raccomandare il trattamento con glucocorticoidi (dose 50-75 mg/die di prednisone o equivalente) come terapia di scelta per l’induzione della remissione, da soli nelle forme **senza** manifestazioni gravi d’organo o che mettono a rischio la vita del paziente, associati ad un immunosoppressore (ciclofosfamide o, in alternativa, rituximab) nei pazienti **con** manifestazioni gravi d’organo o che mettono a rischio la vita del paziente.

Mepolizumab è raccomandato come terapia aggiuntiva per l’induzione ed il mantenimento della remissione nei pazienti con malattia refrattaria senza manifestazioni gravi d’organo o che mettono a rischio la vita del paziente.

Nei pazienti con malattia recidivante o refrattaria grave, le LG raccomandano di considerare oltre a mepolizumab anche metotrexato, rituximab, azatioprina.

Il farmaco è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG (IgG1 kappa). Si lega con alta specificità ed affinità all’IL-5 umana, impedendone il legame con il complesso recettoriale espresso sulla superficie cellulare degli eosinofili ed inibendo di conseguenza le vie del segnale mediate dalla IL-5.

Inibisce, quindi, l’iperespressione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti, senza mai associarsi ad eosinofilia per la ridondanza del segnale di attivazione della proliferazione degli eosinofili (attraverso la via mediata da IL-3 e GM-CSF).

Nella terapia aggiuntiva dell’EGPA mepolizumab è autorizzato a partire dai 6 anni di età, secondo le seguenti posologie:

- adulti e adolescenti ≥ 12 anni: 300 mg s.c. ogni 4 settimane;
- bambini di età 6-11 anni e peso ≥ 40 kg: 200 mg s.c. ogni 4 settimane;
- bambini di età 6-11 anni e peso < 40 kg: 100 mg s.c. ogni 4 settimane.

Secondo quanto riportato in RCP, la posologia di mepolizumab nei bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da dati di modellazione e simulazione.

Lo studio registrativo principale ha, infatti, arruolato solamente pazienti adulti (vedi oltre).

Sempre secondo quanto previsto dall’RCP, il farmaco deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e trattamento della EGPA; può essere autosomministrato dopo formazione del paziente/caregiver.

La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all’anno, in base alla valutazione medica della gravità della malattia ed alla risposta clinica ottenuta.

b. SINDROME IPEREOSINOFILA (HES)

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 mepolizumab all’uso “come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile”. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo, ematologo e reumatologo), PHT; la rimborsabilità nella terapia aggiuntiva della sindrome ipereosinofila (HES) è associata esclusivamente alla confezione da 3 siringhe preriempite 100 mg/1 ml per uso s.c. Ai fini della prescrizione deve essere utilizzata la Scheda cartacea AIFA. All’indicazione AIFA ha riconosciuto l’innovatività condizionata.

Per quanto riguarda l’individuazione dei prescrittori, tenuto conto dei seguenti elementi:

- la sindrome ipereosinofila è caratterizzata da manifestazioni multiorgano e richiede pertanto un approccio multidisciplinare,
- in tale ambito una volta posta la diagnosi, la patologia verrà gestita dallo specialista di riferimento per la manifestazione d’organo prevalente;

- pur trattandosi di una patologia con una prevalenza ed una incidenza tali da poter essere considerata rara, alla HES non è associato attualmente alcun codice di esenzione e non è prevista la individuazione di Centri per la diagnosi, trattamento e follow up nell'ambito delle reti malattie rare nazionali.

La CRF ritiene di non formalizzare gli specialisti prescrittori ma che nell'ambito di un accordo tra gli specialisti che a livello delle singole Aziende sanitarie sono coinvolti nella gestione della patologia la prescrizione della terapia in generale e di mepolizumab in particolare debbano essere affidate allo specialista che gestisce la manifestazione d'organo prevalente. Allo stesso spetterà, inoltre, il follow up periodico del paziente al fine di valutare la risposta al trattamento.

La CRF sottolinea l'importanza che, prima della prescrizione di mepolizumab venga effettuata un'anamnesi farmacologica approfondita al fine di verificare che il paziente non sia già in trattamento con altro anticorpo monoclonale, non essendo attualmente pubblicato alcuno studio che abbia valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione concomitante di mepolizumab con altri anticorpi monoclonali.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome ipereosinofila (HES) è caratterizzata dalla presenza di ipereosinofilia (HE, definita come una conta assoluta di eosinofili >1.500 cellule/mcL nel sangue periferico in due esami distanziati tra loro di almeno 1 mese e/o conferma dall'ipereosinofilia tissutale), associata a danno e/o disfunzione d'organo mediati dagli eosinofili, escluse altre cause potenziali.

Si tratta di una patologia rara: la prevalenza stimata è compresa tra 0,36 e 6,3 per 100.000 persone; la vera prevalenza è sconosciuta.

L'età di insorgenza della HES è in genere compresa tra 20 e 50 anni; le forme secondarie di ipereosinofilia (es. HE associate ad infezione parassitaria, allergia ai farmaci, malattia neoplastica) sono, invece, diagnosticate a qualsiasi età.

I segni e i sintomi di HES derivano dalla sovrapproduzione di eosinofili che infiltrano danneggiandoli vari tessuti. Gli organi più comunemente colpiti sono la cute, i polmoni, il tratto gastrointestinale, il cuore e il sistema nervoso. In molti pazienti, l'insorgenza dei sintomi è insidiosa e l'eosinofilia può anche essere rilevata incidentalmente. In una minoranza di pazienti, le manifestazioni sono gravi all'esordio e posso mettere a rischio la vita a causa della rapida evoluzione delle complicanze cardiovascolari o neurologiche.

I glucocorticoidi rappresentano a tutt'oggi la terapia iniziale di scelta per la HES sintomatica non genetica [FIP1L1::PDGFRA-negativa] che non necessita di trattamento in emergenza. La posologia iniziale è di 20-60 mg/die di prednisone o equivalente, a seconda della gravità delle manifestazioni e dei livelli degli eosinofili. La dose viene poi aggiustata in base alla risposta clinica.

In una elevata percentuale di pazienti la monoterapia con glucocorticoidi è in grado di indurre la remissione della patologia: in un'ampia casistica osservazionale di 188 pazienti con HES, il 75% ha ricevuto solo glucocorticoidi come terapia iniziale e la remissione parziale o completa è stata raggiunta nell'85% dopo un mese²; in un secondo studio su 164 pazienti con HES FIP1L1::PDGFRA-negativo, il 90% ha risposto ai glucocorticoidi, dove la risposta è stata definita come una riduzione della conta assoluta degli eosinofili (AEC) a <1000 cellule/mcL e il controllo dei sintomi. I pazienti con HES idiopatico o HES sovrapposto erano più reattivi³.

In caso di risposta non adeguata agli steroidi, in seconda linea sono stati utilizzati farmaci citotossici (idrossiurea) o immunomodulatori (interferon alfa).

² Ogbogu PU et al. J Allergy Clin Immunol 2009.

³ Khoury P et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018.

S01BA15 FLUOCINOLONE ACETONIDE – ivtr, H OSP, SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Prevenzione della recidiva dell’uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell’occhio”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili e sentito il parere di un esperto, ha espresso parere favorevole all’inclusione in PTR dell’estensione delle indicazioni di fluocinolone acetonide impianto per uso intravitreale. Il farmaco è stato approvato attraverso procedura decentrata per l’indicazione “prevenzione della recidiva dell’uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell’occhio” ed AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità limitatamente ai pazienti che hanno risposto inizialmente all’impianto intravitreale di desametasone ed hanno successivamente mostrato una recidiva entro 6 mesi. I pazienti devono avere avuto almeno 2 recidive negli ultimi 3 anni, l’ultima recidiva deve essere stata trattata con l’impianto intravitreale di desametasone e devono essere trascorsi almeno 4 mesi dall’ultimo impianto di desametasone.

Il farmaco è classificato in classe H OSP; la prescrizione da parte degli specialisti oftalmologi esperti nel trattamento delle uveiti non infettive deve avvenire mediante la compilazione della “Scheda di prescrizione cartacea relativa al medicinale Iluvien® (fluocinolone acetonide)”.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le uveiti sono dei processi infiammatori a carico dell’uvea che possono causare, nel tempo, complicanze che portano al calo del visus e cecità (in base alla letteratura, rappresentano la terza causa di cecità prevenibile). Il 30% dei pazienti con diagnosi di uveite presenta una riduzione dell’acuità visiva.

È possibile classificare le uveiti in base alla localizzazione anatomica in anteriori (iride e corpo ciliare), intermedie (retina periferica e pars plana del corpo ciliare), posteriori (retina e coroide) e panuveiti (uvea anteriore e posteriore).

Un altro criterio classificativo è la evolutività, in base alla quale distinguiamo le uveiti in acute, recidivanti e croniche.

La frequenza delle uveiti è simile nei due sessi, tranne che per alcuni casi specifici di uveiti legate a patologie sistemiche, e possono interessare soggetti di ogni età ma più comunemente tra i 20 ed i 60 anni.

Il trattamento dell’uveite dipende dalla localizzazione anatomica ma anche dall’eziologia, dalla gravità dell’infiammazione (grading), dalla concomitante presenza o meno di manifestazioni extra-oculari. Vengono, inoltre, considerati lateralità, simmetria e durata prospettica dell’infiammazione.

I farmaci più utilizzati per il trattamento sono i corticosteroidi, somministrati topicamente (uveiti anteriori) e/o per via sistemica (uveiti intermedie e posteriori); alcune forme particolarmente aggressive di uveite richiedono l’iniezione intravitreale di farmaci steroidei (es. triamcinolone, desametasone). Gli impianti di steroidi intravitreali consentono un rilascio prolungato e lento di farmaci. Sono attualmente disponibili in commercio per tale impiego:

- l’impianto biodegradabile di desametasone con indicazione nel “trattamento di pazienti adulti con infiammazione del segmento posteriore dell’occhio che è causata da uveite non infettiva”. L’impianto è costituito da una matrice di polilattato che si degrada nell’arco di 6 mesi rilasciando il principio attivo;
- l’impianto non biodegradabile di fluocinolone acetonide con indicazione nella “prevenzione della recidiva dell’uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell’occhio”, che rilascia il principio attivo nell’arco di 36 mesi.

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELL'ESITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI O INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA) DI NUOVA DIAGNOSI**

L01XX52 VENETOCLAX –os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in combinazione con un agente ipometilante è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva".

NUOVA INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: "in combinazione con azacitidina è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non idonei a chemioterapia intensiva".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 78 del 01.04.2023 è stata pubblicata la Determina di rimborsabilità di venetoclax per l'uso in associazione ad azacitidina "per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non idonei a chemioterapia intensiva". Il farmaco è classificato in classe H RNRL; la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA.

A venetoclax per tale indicazione è stata riconosciuta l'innovatività; le motivazioni sono riportate nella relativa Scheda di valutazione disponibile sul sito dell'Agenzia al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1862952/50_VENCLYXTO_16462_scheda_innovativita_GRAD_E.pdf

La Raccomandazione del Gruppo di lavoro GReFO relativa all'uso di venetoclax + azacitidina per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non idonei a chemioterapia intensiva era già stata approvata dalla CRF nella riunione del 15 dicembre 2022 (vedi verbale: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_15-dicembre-2022-da-pubblicare.pdf)⁴.

L'uso di venetoclax in associazione ad azacitidina dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA e le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

Trattamento: venetoclax in associazione a 5-azacitidina

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, de novo, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard, venetoclax in associazione a 5-azacitidina deve essere utilizzato"

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

I documenti PTR n. 332, 337*, 338* e 339* sono agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

⁴ La raccomandazione del Panel GReFO è stata elaborata prima della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina di rimborsabilità della indicazione approvata da EMA per l'associazione di venetoclax + ipometilante. La rimborsabilità è stata limitata da AIFA all'associazione di venetoclax + azacitidina. Contemporaneamente AIFA ha eliminato dalla 648 l'associazione venetoclax + azacitidina mantenendo in 648 l'associazione venetoclax + decitabina esclusivamente per i pazienti già in trattamento.