

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 19183 del 13/09/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/19562 del 11/09/2023

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO GIUGNO-LUGLIO 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. 16298 del 26/07/2023, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 20 aprile e 18 maggio 2023;
- il 15 giugno ed il 13 luglio 2023 la CRF si è riunita nuovamente;
- nelle riunioni di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale

del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<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 due 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 15 GIUGNO E 13 LUGLIO 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR

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

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “negli adulti per il trattamento dell’insufficienza cardiaca cronica sintomatica”. E’ riconosciuta l’INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, nelle more della discussione sull’estensione delle indicazioni di empagliflozin al trattamento dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione conservata, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR. AIFA ha confermato la collocazione del farmaco in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo e geriatra), PHT ed ha istituito un Piano terapeutico web based unico per la prescrizione di empagliflozin nell’ “Insufficienza cardiaca cronica sintomatica”¹.

Al farmaco per l’estensione di indicazioni in oggetto è stata attribuita l’innovatività condizionata, sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante;
- un valore terapeutico aggiunto moderato;
- una qualità delle prove, valutata con il metodo GRADE, alta.

Per maggiori dettagli si veda la Scheda di valutazione dell’innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1909401/18_JARDIANCE_scheda_innovativita_GRADE.pdf

È confermata la prescrizione del farmaco per lo scompenso cardiaco sintomatico, da parte degli specialisti che operano nell’ambito degli Ambulatori dello scompenso già identificati dalla Regione Emilia-Romagna e l’erogazione per tale indicazione attraverso la distribuzione diretta.

Come già più volte ricordato, la CRF sottolinea l’importanza che la decisione di aggiungere empagliflozin alla terapia ipoglicemizzante in corso nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso cardiaco 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 empagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente per altra indicazione.

¹ Contestualmente è stato chiuso il Piano terapeutico web based AIFA per la prescrizione nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

D11AH08 ABROCITINIB (comprese riv 100 mg 0 50 mg) – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica”.

L04AA44 UPADACITINIB (comprese RP 15 mg) – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: reumatologo, dermatologo, internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica”.

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “trattamento della dermatite atopica severa (punteggio EASI ≥ 24) in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica:

- se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): in caso di fallimento* del trattamento con ciclosporina.
- se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.

*il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 340 “I NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA GRAVE NELLA POPOLAZIONE ADULTA E PEDIATRICA - ANTICORPI MONOCLONALI E JAK INIBITORI”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco:

- valutate le prove di efficacia e sicurezza esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di:
 - upadacitinib per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica e
 - abrocitinib nel trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti candidati alla terapia sistemica (GU 22 del 17 gennaio 2023).

Entrambi i farmaci sono rimborsati in classe H/RNRL (GU 22 del 27 gennaio 2023) su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (dermatologi) con Scheda AIFA di prescrizione cartacea (GU 99 del 28 aprile 2023). Sono disponibili e rimborsabili in formulazione orale: upadacitinib in compresse rivestite da 15 mg e abrocitinib in compresse rivestite da 50 mg e 100 mg.

- approva il Documento di indirizzo regionale “I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica - Anticorpi monoclonali e JAK inibitori” (Documento PTR n. 340*), elaborato dal Gruppo di lavoro sui farmaci in dermatologia su mandato della CRF (vedi verbale della riunione della CRF del 17 novembre 2022: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_17-novembre-2022-approvato.pdf).

MOTIVAZIONI DELLA CRF**Raccomandazioni nei pazienti adulti con DA grave****Scelta fra Dupilumab e Tralokinumab**

Sulla base:

- dei risultati degli studi registrativi e delle criticità rilevate negli studi stessi,
- delle decisioni di AIFA sulla rimborsabilità e sulle limitazioni definite dagli strumenti prescrittivi (registro/scheda di prescrizione),

premessato che:

la scelta di iniziare il trattamento con un anticorpo monoclonale in un paziente con DA, deve obbligatoriamente rispettare i seguenti criteri:

- attività di malattia grave ($EASI \geq 24$),
- essere candidati alla terapia sistemica,
- inefficacia di un precedente trattamento con ciclosporina eseguito alle dosi adeguate per almeno 3 mesi,
- controindicazione clinica o non tollerabilità alla ciclosporina

poiché non esistono studi di confronto diretto fra i due anticorpi monoclonali, non sono attualmente disponibili dati solidi che consentano di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto all'altro nell'uso prevalente dell'adulto.

Tenuto conto delle caratteristiche fenotipiche del paziente e del profilo di tossicità/tollerabilità di ognuno dei due farmaci,

il GdL esprime le seguenti considerazioni:**dupilumab**

dovrebbe essere considerato preferenzialmente in presenza di:

- altre co-morbilità infiammatorie di tipo 2 (asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale, esofagite eosinofila°) per le quali il farmaco è rimborsato SSN;

tralokinumab (obbligatoriamente associato a corticosteroidi topici)

dovrebbe essere considerato preferenzialmente in presenza di:

- prevalente interessamento cutaneo,
- anamnesi dettagliata di congiuntivite grave pregressa o in atto.

° il farmaco è attualmente in negoziazione AIFA per cui questa raccomandazione sarà applicabile quando/se dupilumab sarà rimborsato SSN.

Scelta fra Upadacitinib e Abrocitinib

Sulla base:

- dei risultati degli studi registrativi e delle criticità rilevate negli studi stessi,
- delle limitazioni d'uso decise da EMA in seguito alla procedura di revisione dei dati di sicurezza recentemente conclusa sui JAKi,
- del recente recepimento di tali limitazioni da parte di AIFA,
- dei criteri di rimborsabilità decisi da AIFA e definiti nella Scheda di prescrizione,

premessato che:

la scelta di iniziare il trattamento con un JAKi in un paziente con DA, deve obbligatoriamente rispettare i seguenti criteri:

- età ≥ 18 anni,
- attività di malattia grave ($EASI \geq 24$),
- essere candidati alla terapia sistemica,
- utilizzo dei dosaggi più bassi dei due farmaci (le dosi rimborsate per abrocitinib sono 50 mg e 100 mg una volta al giorno e per upadacitinib 15 mg una volta al giorno),
- **in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA** (età pari o superiore a 65 anni; rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, come infarto del miocardio o ictus; fumatori o ex-fumatori di lunga durata; maggior rischio di cancro):
 - in caso di fallimento² del trattamento con ciclosporina.
- **in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA:**
 - unicamente al fallimento² di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e dupilumab o tralokinumab) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore

e considerato che:

- le casistiche rappresentate negli studi registrativi sono molto simili,
- non sono disponibili studi di confronto diretto fra i due JAKi,
- gli studi di efficacia e sicurezza hanno avuto una durata breve in rapporto alla potenziale durata del trattamento,
- l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata,

il GdL ritiene che:

non è attualmente possibile trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un JAKi rispetto all'altro nell'uso prevalente e per le dosi attualmente rimborsate.

Scelta fra un anticorpo monoclonale (dupilumab, tralokinumab) e un JAKi (upadacitinib e abrocitinib) nella popolazione adulta

Nella scelta della strategia terapeutica nei pazienti con dermatite atopica grave candidati alla terapia sistemica che hanno fallito un trattamento con ciclosporina o presentino intolleranza o controindicazioni a tale farmaco:

il GdL ritiene che si debba prestare particolare attenzione:

- alla individuazione delle comorbidità o degli stili di vita che possono rappresentare un fattore di rischio per eventi avversi³, al fine di ridurre al minimo i rischi di tossicità della terapia con particolare riferimento ai fattori di rischio che limitano l'uso dei JAKi (secondo quanto stabilito dai criteri EMA);

² il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

³ La LG EULAR 2022 sulla Artrite Reumatoide (Smolen JS 2023) riporta gli eventi clinici da considerare:

- Età > 65 anni
- Storia di fumo attivo o pregresso,
- Altri fattori di rischio CV (diabete, obesità, ipertensione)
- Altri fattori di rischio per neoplasie (neoplasia presente o pregressa storia neoplastica escluse le neoplasie cutanee NON melanoma trattate con successo)
- Fattori di rischio per eventi tromboembolici (storia di IMA, scompenso cardiaco, neoplasia, disordini coagulativi ereditari o pregresse trombosi, terapia con contraccettivi orali combinati o TOS, interventi di chirurgia maggiore o necessità di immobilizzazione).

- alla coesistenza di altre patologie infiammatorie croniche, anche non atopiche, candidate al o in trattamento sistemico con un anticorpo monoclonale inibitore dell'IL-4/IL-13 o un JAKi, al fine di individuare il trattamento che possa essere più appropriato per quello specifico paziente anche rispetto alle sue comorbidità. Per favorire tale processo dovrebbero essere istituiti percorsi diagnostico terapeutici finalizzati alla presa in carico dei pazienti;
- al rischio di interazioni farmacologiche che possano determinare una aumentata probabilità di eventi avversi. Ad esempio, interazione fra estroprogestinici e JAKi rispetto al potenziale aumento del rischio tromboembolico;
- a concordare la scelta terapeutica col paziente dopo averlo adeguatamente informato.

Inoltre, il GdL ritiene, in coerenza con gli altri documenti regionali, che:

nella scelta della strategia terapeutica, avendo la disponibilità di tutti i farmaci rimborsati, **per garantire la sostenibilità e l'efficienza del sistema**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche,

si dovrebbero comunque privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità.

Nell'ambito di tale valutazione dovrebbero anche essere considerati gli esami di laboratorio previsti per l'inizio del trattamento e per la sua prosecuzione.

J05AR03 TENOFOVIR DISOPROXIL ED EMTRICITABINA – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in adulti e adolescenti ad alto rischio”.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “profilassi pre-esposizione di HIV unicamente in soggetti adulti ad alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale come definito nei seguenti criteri di rimborsabilità:

Emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere utilizzato per la profilassi pre-esposizione solo come parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1, incluso l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1 (per es., l'uso costante e corretto del preservativo, la conoscenza dello stato HIV-1, l'analisi regolare per altre malattie sessualmente trasmesse) e nell'ambito del programma di gestione e implementazione della PrEP predisposto dal Ministero della Salute”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'associazione tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina nella profilassi pre-esposizione (PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in soggetti ad alto rischio;
- delle raccomandazioni dell'OMS, che ha invitato tutti i Paesi a dotarsi di un Programma di implementazione della PrEP con l'obiettivo di arrivare ad una condizione di «trasmissione zero» dell'infezione da HIV;
- dei contenuti del Programma italiano di accesso alla PrEP, definito nel Documento nazionale sulla PrEP elaborato dal Comitato Tecnico-Sanitario (sezioni L ed M) del Ministero della Salute (disponibile sul sito del Ministero della Salute al link: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5209_listaFile_itemName_0_file.pdf);
- della organizzazione attuale degli Ambulatori PrEP attivi a livello regionale nell'ambito dei quali avviene la presa in carico multiprofessionale delle persone a rischio di infezione da HIV e di malattie a trasmissione sessuale (MST), sia dal punto di vista della salute globale che della prescrizione della PrEP e del relativo follow up;
- della distribuzione diffusa di tali ambulatori nelle province della Regione Emilia-Romagna;
- del fatto che dall'ultima ricognizione condotta dal Settore Prevenzione e Sanità pubblica, l'associazione TDF/FTC (da poco negoziata ai fini della rimborsabilità)-è già prescritta a carico del paziente alle persone afferenti a tali ambulatori dagli specialisti infettivologi che vi operano

ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'estensione di indicazioni dell'associazione precostituita di tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina rimborsata SSN, ovvero alla profilassi pre-esposizione (PrEP) di HIV-1 in soggetti adulti ad alto rischio di acquisizione di HIV-1 per via sessuale, come parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1, incluso l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1 (in particolare l'uso costante e corretto del preservativo, la conoscenza dello stato HIV-1, l'analisi regolare per l'individuazione di altre malattie sessualmente trasmesse) e nell'ambito del programma di gestione e implementazione della PrEP predisposto dal Ministero della Salute. Per tale indicazione l'associazione è classificata in classe H RNRL con prescrizione mediante la "Scheda di prescrizione cartacea dell'associazione emtricitabina/tenofovir disoproxil nella profilassi pre-esposizione (PrEP)" elaborata da AIFA che definisce in modo puntuale i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN e le modalità di valutazione clinico-diagnostica e di monitoraggio.

Ai fini dell'applicazione di quanto previsto dal Documento nazionale sulla PrEP, la CRF ritiene che la prescrizione debba avvenire esclusivamente da parte degli specialisti infettivologi che operano negli Ambulatori PrEP e negli Ambulatori HIV delle UU.OO. Malattie infettive.

Per quanto riguarda l'erogazione del farmaco, essendo classificato in classe H, essa deve avvenire da parte delle Aziende sanitarie, secondo le modalità attualmente in uso per l'erogazione della terapia antiretrovirale ai pazienti HIV+ (ovvero: direttamente negli ambulatori piuttosto che attraverso i punti di erogazione diretta).

La CRF ritiene, inoltre, che al fine di favorire l'aderenza alla profilassi, possa essere erogato in un'unica soluzione il fabbisogno per un periodo coincidente con l'intervallo previsto tra gli accessi all'Ambulatorio per le visite di controllo e comunque fino ad un massimo 3 mesi. Tale tempistica coincide con la validità massima della Scheda di prescrizione AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La profilassi pre-esposizione (PrEP) dell'HIV consiste nell'assunzione di farmaci antiretrovirali in presenza di un rischio significativo di contrarre l'infezione, al fine di ridurre le probabilità di infettarsi. È dunque uno strumento aggiuntivo di prevenzione per le persone HIV-negative che abbiano comportamenti a rischio elevato, in particolare per coloro che hanno frequenti rapporti sessuali occasionali a rischio / con partner sieropositivi o a sierologia non nota.

L'OMS ha invitato tutti i Paesi a dotarsi di un Programma di implementazione della PrEP con l'obiettivo di tendere ad una condizione di "trasmissione zero" dell'infezione da HIV.

Al momento attuale in EU la profilassi pre-esposizione rappresenta un'indicazione approvata solo per l'associazione precostituita tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC).

A livello internazionale diversi Paesi hanno aderito all'invito dell'OMS e garantito l'accesso alla PrEP, definendo le popolazioni target ed individuando modalità e tempistiche di presa in carico e rivalutazione dei soggetti in profilassi al fine di:

- monitorare l'aderenza alla terapia e il mantenimento dello status di sieronegatività ad HIV-1;
- individuare e trattare precocemente eventuali altre malattie a trasmissione sessuale (MTS) acquisite;
- fornire a tutte le persone prese in carico un counselling periodico rispetto ai comportamenti ed ai metodi aggiuntivi di prevenzione da adottare per ridurre il rischio di contrarre e trasmettere le MTS (inclusa l'infezione da HIV-1) ed alle modalità di assunzione della PrEP.

Per quanto riguarda il nostro Paese, la PrEP è collocata nell'ambito del Programma di implementazione predisposto dal Ministero della Salute.

J05AX10 MARIBAVIR - os, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo, ematologo), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antivirali”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, 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, rende disponibile, maribavir nel “trattamento dell’infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o trapianto di organo solido (SOT)”, nelle more di effettuare un approfondimento sul farmaco in collaborazione con lo specialista infettivologo componente della CRF al fine di definire criteri clinici per un uso appropriato del farmaco. A maribavir è stata riconosciuta l’innovatività condizionata (GU n. 144 del 22.06.2023). Classificazione SSN: A PHT RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti – infettivologo, ematologo.

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

L01BC07 AZACITIDINA – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E’ riconosciuta l’INNOVATIVITA’ CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per azacitidina in formulazione orale per la “terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Azacitidina in formulazione orale è classificata in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, ematologo), la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

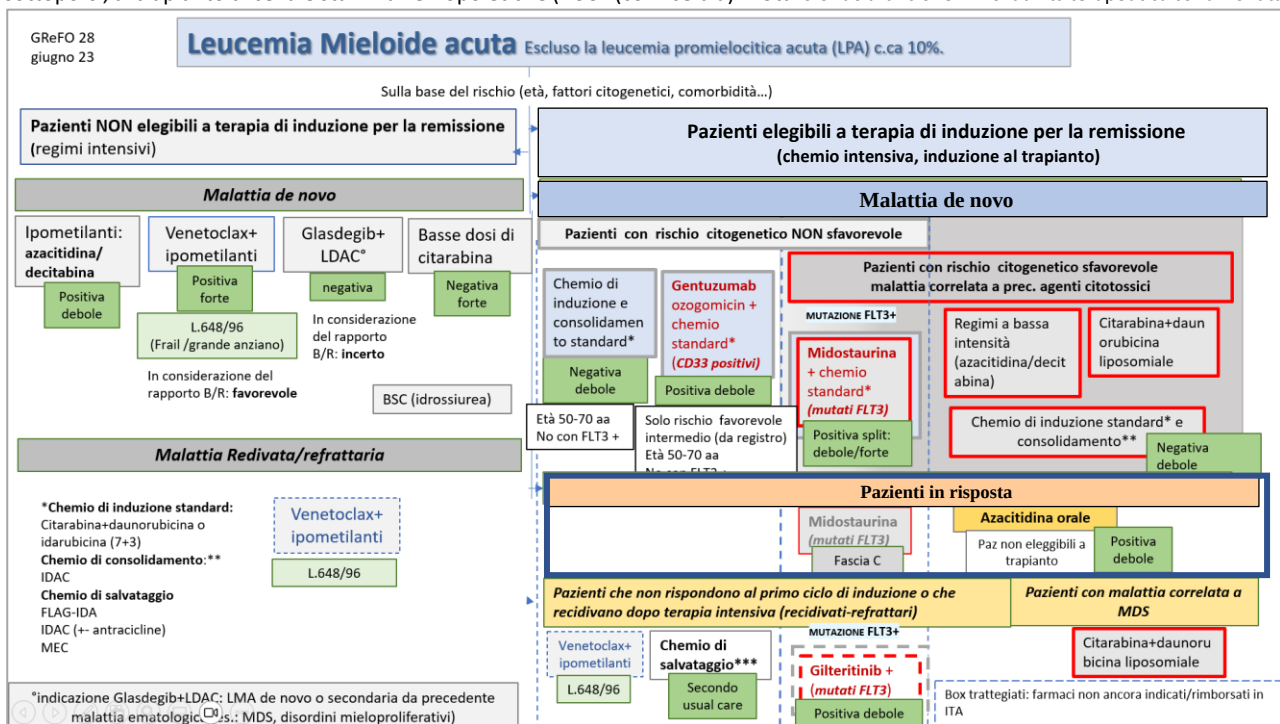
Ad Azacitidina formulazione orale è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1874027/39_ONUREG_scheda+innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: azacitidina orale

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), azacitidina orale come terapia di mantenimento potrebbe essere utilizzata (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. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia mieloide acuta. Focus sulla terapia di mantenimento in pazienti in remissione completa (CR) o in remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT (cornice blu). Nota: sfondo arancione: innovatività terapeutica condizionata.



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CON CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO

L01EA06 ASCIMINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, internista).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per asciminib in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Asciminib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, ematologo, internista). Non è prevista la prescrizione attraverso Registro web based AIFA.

Al farmaco non è stato attribuito il requisito di innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1874027/60_SCEMBLIX_scheda+innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: asciminib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+), precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici, **asciminib 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: bosutinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici, **bosutinib NON** dovrebbe essere utilizzato (se non 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 **INCERTO**

TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) AVANZATO CON MUTAZIONI DA INSERZIONE NELL'ESONE 20 ATTIVANTI DEL RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA DELL'EPIDERMIDE (EGFR), DOPO IL FALLIMENTO DELLA IMMUNOTERAPIA E/O CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

L01EX17 CAPMATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, che presenta alterazioni genetiche associate al salto (skipping) dell'esone 14 del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale (METex14) e che richiede una terapia sistemica a seguito di un precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino”.

L01EX21 TEPOTINIB - os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale (METex14), che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tepotinib e capmatinib in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino”, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei due farmaci ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Tepotinib e capmatinib sono classificati in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo), la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Per il farmaco tepotinib non è stato chiesto il requisito dell'innovatività; per il farmaco capmatinib è stato chiesto, ma non è stato attribuito il requisito di innovatività. Le motivazioni sono riportate nella “Scheda di valutazione dell'innovatività di capmatinib”, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1874027/62_TABRECTA_scheda+innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: tepotinib e capmatinib in monoterapia

Raccomandazione:

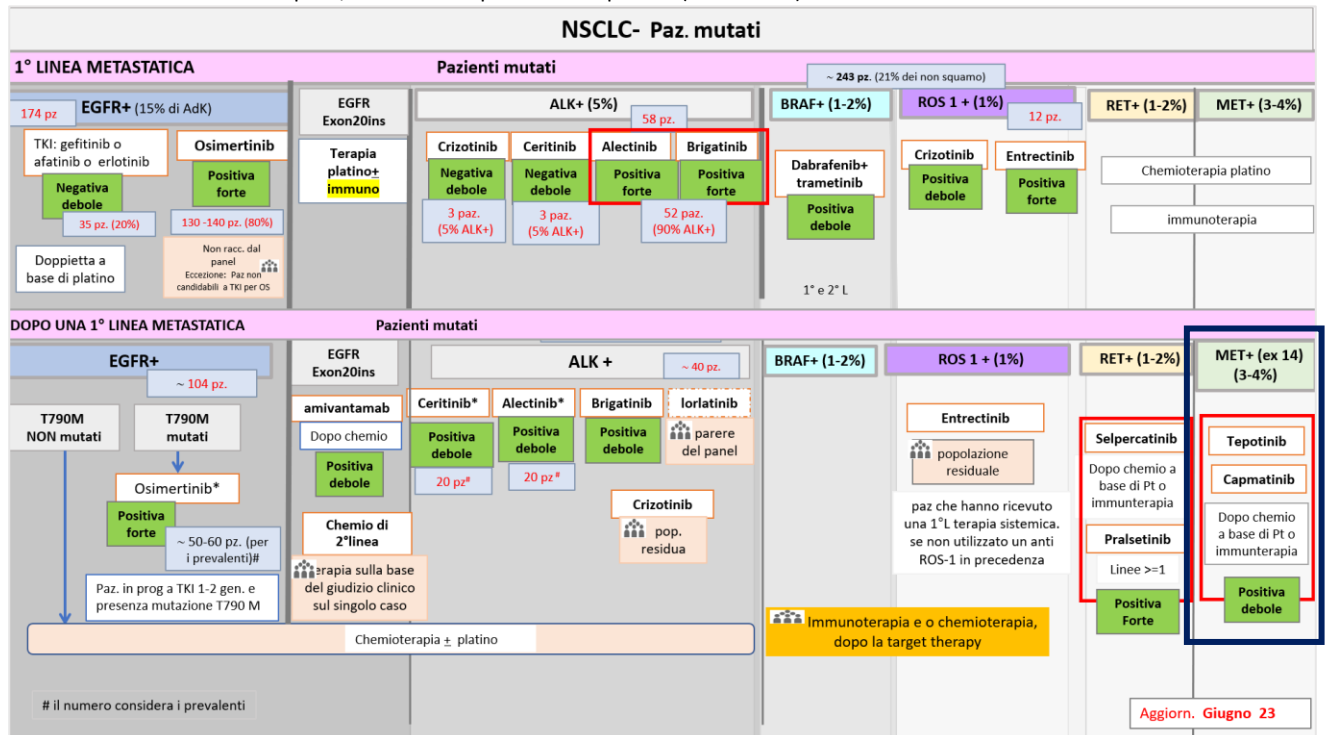
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, **tepotinib o capmatinib**, dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, **potrebbero essere utilizzati**”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** per tepotinib, **MOLTO BASSA** per capmatinib e di un rapporto benefici/rischi per entrambi i farmaci: **favorevole**.

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, ad entrambi gli inibitori di MET (tepotinib e capmatinib) per l'indicazione del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, **dopo** precedente trattamento con **immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino**, è stata attribuita una raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità. Attualmente non sono presenti differenze di costo fra i due farmaci.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, in presenza di mutazioni. Focus sui farmaci disponibili per il NSCLC con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino (cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST) NON RESECABILI O METASTATICI CON MUTAZIONE (PDGFRA-D842V)

L01EX18 AVAPRITINIB (compresse rivestite 300 mg)– os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per avapritinib in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA-D842V)” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

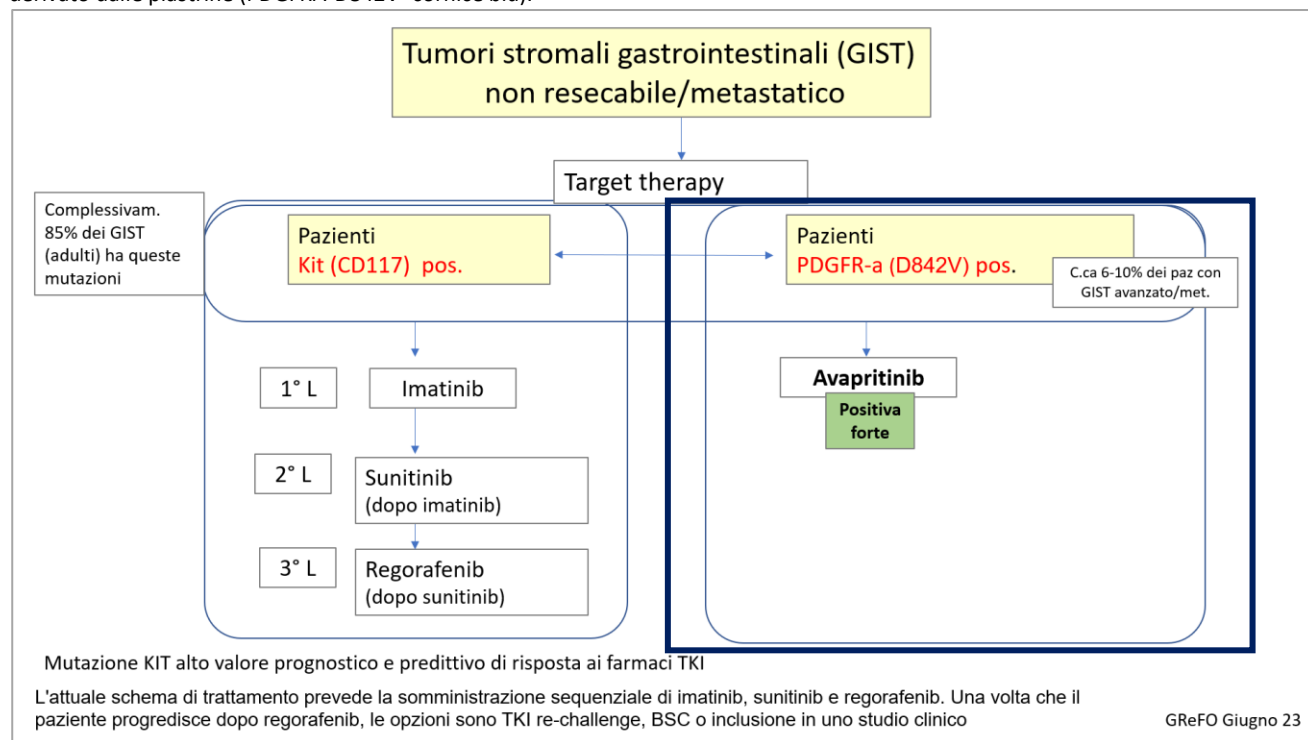
Avapritinib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo), non è prevista la prescrizione attraverso Registro web based AIFA.

Trattamento: avapritinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA-D842V) il trattamento con **avapritinib deve essere utilizzato**”.

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici. Focus sul trattamento nei pazienti con mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA-D842V- cornice blu).



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA**L01FC01 DARATUMUMAB – sc, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.**

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma e lenalidomide, e che erano refrattari alla lenalidomide, o che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo l’ultima terapia”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di daratumumab, in formulazione sottocutanea, “in associazione con pomalidomide e desametasone (Dara-Pd) per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma e lenalidomide, e che erano refrattari alla lenalidomide (setting 1), oppure che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo l’ultima terapia (setting 2 e 3)” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sull’associazione Dara-Pd nei 3 setting individuati, confermando le precedenti raccomandazioni prodotte per i farmaci disponibili, come di seguito riportato.

Il gruppo di lavoro ha deciso di votare separatamente i 3 diversi setting terapeutici contenuti nell’indicazione.

**SETTING 1: MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO (2° STEP) –
PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE**

Trattamento: Daratumumab⁴ +pomalidomide+desametasone (Dara-Pd)

Raccomandazione:

Il Panel nella valutazione di Daratumumab in associazione a pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo, **refrattari a lenalidomide**, e non refrattari ad un anti-CD38, **dopo almeno una** precedente linea di terapia contenente anche bortezomib, non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva). Ciò ha impedito la formulazione della raccomandazione, in quanto la votazione eseguita è risultata equamente divisa fra negativa debole e positiva debole. La qualità delle prove di efficacia e sicurezza è stata considerata **BASSA** e il rapporto fra **benefici e rischi incerto**.

Trattamento: isatuximab+carfilzomib+desametasone (IsaKd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, dopo almeno una linea di terapia, **isatuximab** in associazione a **carfilzomib e desametasone** (Isa Kd) **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: pomalidomide+bortezomib+desametasone (PomaVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **pomalidomide** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Poma-Vd) **potrebbe essere utilizzata** (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**

⁴ la nuova indicazione terapeutica è approvata solo per la formulazione sottocute di daratumumab

Trattamento: daratumumab+bortezomib+desametasone (Dara Vd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Dara Vd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

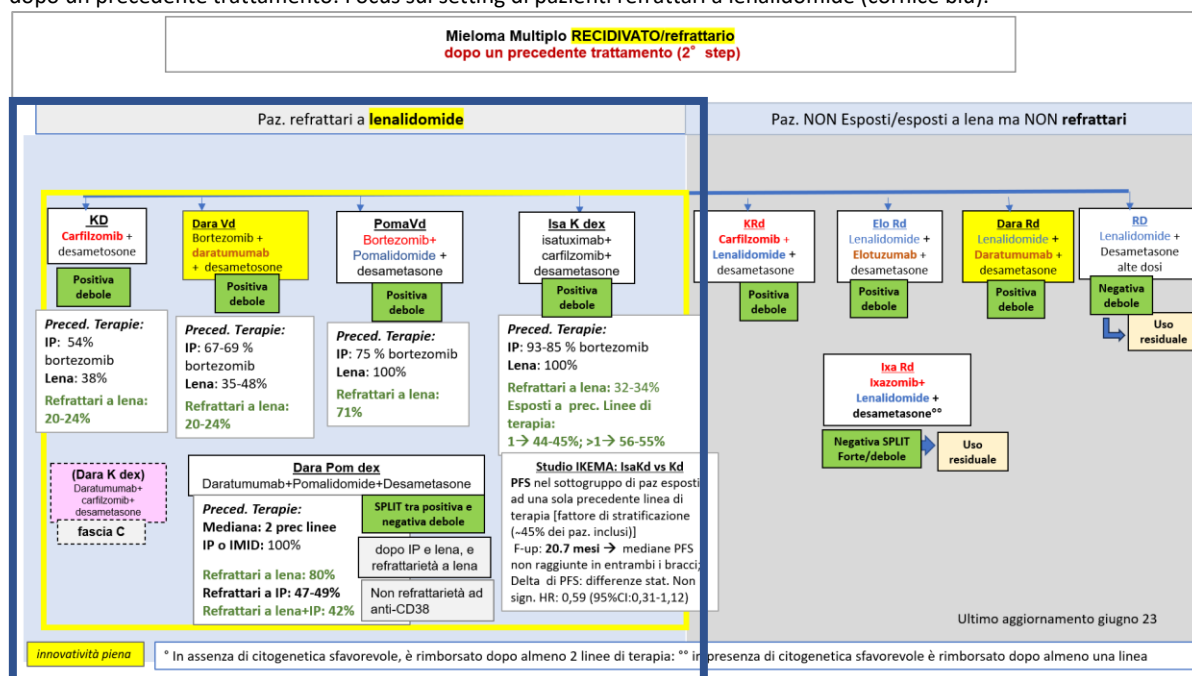
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: carfilzomib+desametasone (Kd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **carfilzomib** in associazione a **desametasone** (Kd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo un precedente trattamento (2° step). Focus sul setting di pazienti refrattari a lenalidomide (cornice blu).



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

SETTING 2: PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE PRECEDENTI LINEE DI TERAPIA - COMPRENDENTI UN INIBITORE DEL PROTEASOMA E UN IMMUNOMODULATORE (3° STEP)

Trattamento: Daratumumab⁵ + pomalidomide + desametasone (Dara-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato/refrattario, non refrattari un ad anti-CD38, dopo almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, in progressione durante o dopo l'ultima terapia, **Daratumumab+Pomalidomide+desametasone (Dara-Pd)**, **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**

⁵ la nuova indicazione terapeutica è approvata solo per la formulazione sottocute di daratumumab

Trattamento: elotuzumab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato/refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **elotuzumab** in associazione a **pomalidomide e desametasone** (Elo- Pd) **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: isatuximab+pomalidomide+desametasone (Isa-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato/refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **isatuximab** in associazione a **pomalidomide e desametasone** (Isa- Pd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

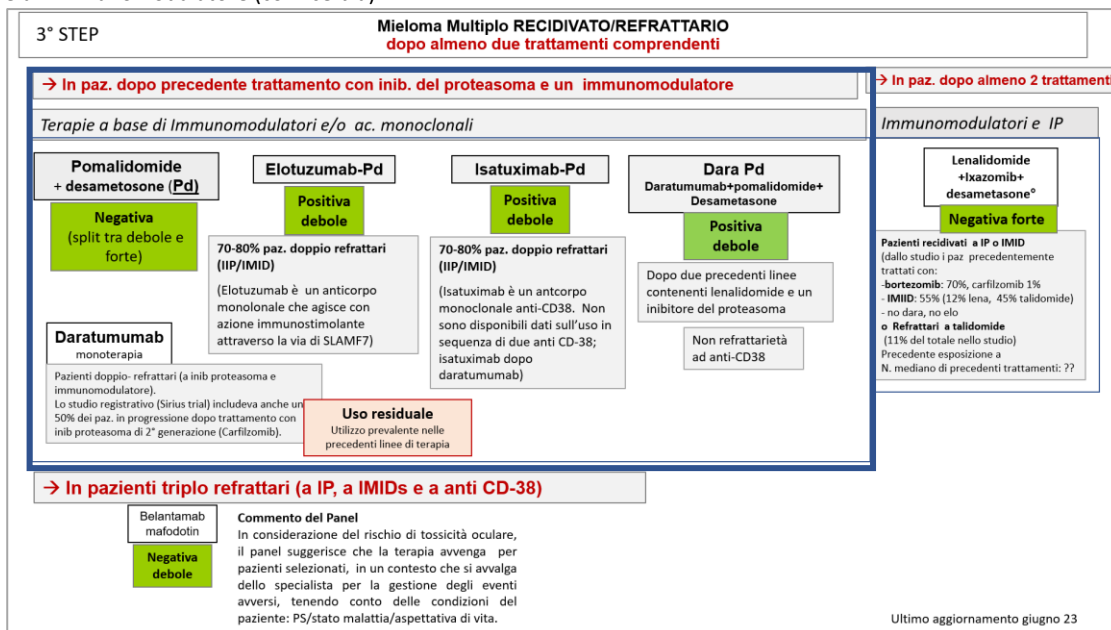
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: pomalidomide+desametasone (PD)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **pomalidomide** in associazione a **desametasone** (PD) **non dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti dopo precedente trattamento con inibitore del proteasoma e un immunomodulatore (cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

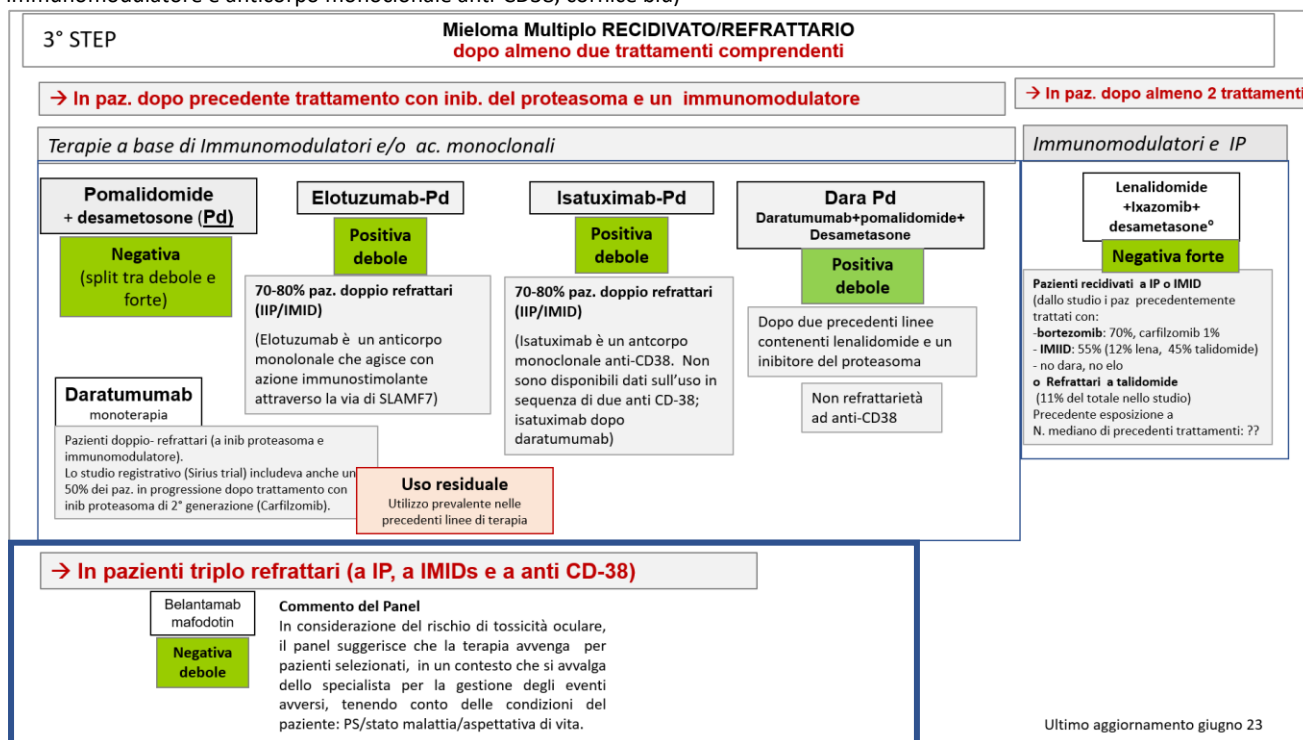
SETTING 3: PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA - PAZIENTI TRIPLO REFRATTARI (3° STEP)

Trattamento: Belantamab mafodotin

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, con refrattarietà all’ultima linea di terapia, **belantamab mafodotin non dovrebbe** essere utilizzato (se non se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).”

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

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti triplo refrattari (a inibitore del proteasoma, immunomodulatore e anticorpo monoclonale anti-CD38, cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

L01FD04 TRASTUZUMAB DERUXTECAN – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro 6 mesi dalla sua interruzione”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 153 del 3 luglio 2023 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità SSN del medicinale a base di trastuzumab deruxtecan per l'indicazione “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione”. Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella relativa Scheda di valutazione dell'innovatività, reperibile sul sito di AIFA alla pagina: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/13_ENHERTU_scheda_innovativita_GRADE.pdf . Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il Registro web based in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di trastuzumab deruxtecan in PTR per l'indicazione rimborsata, nelle more della formulazione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO.

TUMORE A CELLULE RENALI IN STADIO AVANZATO, 1°LINEA DI TERAPIA

L01FF02 PEMBROLIZUMAB –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

L01EX08 LENVATINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, internista), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “pembrolizumab in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili dell'associazione di pembrolizumab e lenvatinib per il “trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti”, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione dell'associazione in oggetto ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO e l'aggiornamento delle raccomandazioni sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP, lenvatinib in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, internista); la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

All'associazione pembrolizumab-lenvatinib non è stato attribuito il requisito di innovatività. Le motivazioni sono riportate nella relativa Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/31_KEYTRUDA_17056_scheda_innovativita_GRADE.pdf

TUMORE A CELLULE RENALI IN STADIO AVANZATO, 1° LINEA DI TERAPIA- RISCHIO INTERMEDIO SFAVOREVOLE

Trattamento: pembrolizumab+lenvatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l’associazione **pembrolizumab+lenvatinib** in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzata** (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: pembrolizumab+axitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l’associazione **pembrolizumab+axitinib**, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzata** (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: Nivolumab+cabozantinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l’associazione **nivolumab+cabozantinib** in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzata** (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: Nivolumab+ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia l’associazione di **Nivolumab+Ipilimumab 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: sunitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, **sunitinib** in prima linea di terapia non deve essere utilizzato”.

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

Trattamento: cabozantinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, **cabozantinib** in prima linea di terapia **Non dovrebbe/Non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Tumore a cellule renali in stadio avanzato, 1° linea di terapia- **Rischio favorevole**

Trattamento: Pembrolizumab+lenvatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, l’associazione **Pembrolizumab+lenvatinib** in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzata** (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: Pembrolizumab+axitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, l’associazione **Pembrolizumab+Axitinib** in prima linea di terapia potrebbe essere utilizzata (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**.

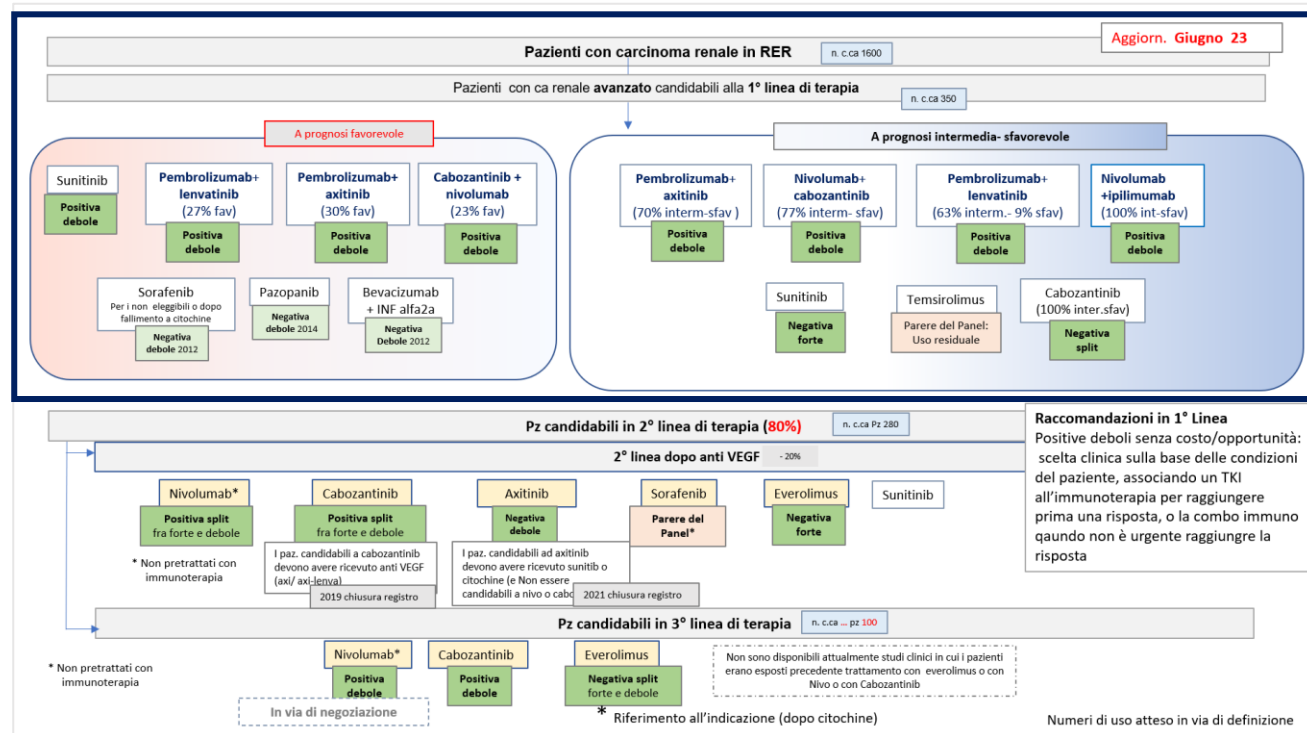
Trattamento: Nivolumab+ cabozantinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, l’associazione **nivolumab+cabozantinib** in prima linea di terapia potrebbe essere utilizzata (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**.

Le raccomandazioni relative a sunitinib negli scenari a rischio intermedio-sfavorevole ed a rischio favorevole sono state confermate come da precedenti votazioni (vedi Figura 7).

Figura 7. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore a cellule renali avanzato. Focus sui farmaci disponibili per la 1° linea di terapia (cornice blu).



INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 341 "BELIMUMAB E ANIFROLUMAB NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE".

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL "DOCUMENTO PTR N. 185 RELATIVO A BELIMUMAB".

DECISIONE DELLA CRF

Anifrolumab è stato valutato nella riunione della CRF del 18 maggio us ed inserito in PTR con Determina n. 16298 del 26.07.2023, in attesa della definizione del posto in terapia rispetto a belimumab da parte del Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia (vedi verbale della riunione della CRF del 18.05.2023, https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_18-maggio-2023-approvato.pdf).

La Commissione Regionale del Farmaco sulla base delle considerazioni espresse dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia approva il Documento di indirizzo regionale sui farmaci anfrolumab e belimumab per il trattamento del LES (Documento PTR n. 341*). Il Documento di indirizzo sostituisce il "Documento PTR n. 185 relativo a Belimumab", che viene, di conseguenza, eliminato dal PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ritiene che nonostante il differente meccanismo di azione non sia attualmente possibile stabilire in modo conclusivo la superiorità di un farmaco rispetto all'altro nell'uso prevalente e che quindi Belimumab (SC e EV) ed Anifrolumab (EV) dovrebbero essere riservati a pazienti con LES che presentano un inadeguato controllo della malattia, definito da:

- SLEDAI-2K ≥ 10 (per ANIFROLUMAB ≥ 6 - con punteggio ≥ 4 per gli elementi clinici) oppure
- frequenti riacutizzazioni oppure
- elevata attività di malattia in presenza di anticorpi anti-dsDNA positivi e ridotti livelli di C3 o C4

nonostante una prima linea di trattamento con antimalarico + cortisone, per almeno 3 mesi e incapacità di ridurre il cortisonico ad una dose giornaliera accettabile $\pm$ immunosoppressore, sulla base del giudizio clinico valutato caso per caso.

A parità di valore clinico delle alternative terapeutiche disponibili la prescrizione dovrà tenere conto dell'uso ottimale delle risorse e considerare l'opzione più vantaggiosa per il sistema sanitario regionale.

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Reumatologie autorizzate dalla Regione ed è vincolata alla compilazione delle rispettive schede informatizzate AIFA.

Rispetto alla possibilità di trattamento di pazienti che presentano anche una componente renale (non prevalente) nel contesto sistemico della malattia, la CRF precisa che Anifrolumab attualmente non ha tale indicazione registrata.

L04AA47 INEBILIZUMAB –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4)”.

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 inebilizumab “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4)”.

Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro *web based*, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (G.U. n. 71 del 24.03.2023).

Inoltre, in considerazione:

- della disponibilità di 3 anticorpi monoclonali (eculizumab, satralizumab e inebilizumab) autorizzati per la stessa indicazione
- del fatto che solo ad eculizumab è stata riconosciuta l’innovatività per questa indicazione ed è quindi rimborsato all’interno del fondo per farmaci innovativi per il periodo di durata dell’innovatività.

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

MOTIVAZIONI DELLA CRF

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

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

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

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

In Europa si stima una prevalenza di circa 0,5–4 persone ogni 100.000 e di circa 370 nuove diagnosi all’anno. Le terapie fino ad oggi utilizzate per la prevenzione delle recidive sono rappresentate da immunosoppressori come rituximab e azatioprina associata a prednisolone, raccomandati come farmaci di prima scelta dalle linee guida europee dell’EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Sellner 2010) e dal NEMOS (Neuromyelitis optica Studiengruppe) (Trebst 2014). In Italia entrambi i farmaci sono rimborsabili attraverso la Legge 648/96. Alternative terapeutiche raccomandate dalle linee guida europee e dal NEMOS come seconda scelta di terapia, in caso di inefficacia dei farmaci indicati come prima scelta, sono il micofenolato di mofetile, il mitoxantrone, il metotrexato, la ciclofosfamide o trattamenti con IgG IV e plasmaferesi.

Tabella 1. Confronto fra le indicazioni registrate, le indicazioni rimborsate la posologia e la modalità di somministrazione di eculizumab, satralizumab e inebilizumab

	Eculizumab EV	Satralizumab SC	Inebilizumab EV
Indicazioni autorizzata	Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia	In monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG)	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4)
Indicazioni rimborsata SSN (registro web-based AIFA)	trattamento di seconda linea, dopo rituximab, del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno 1 recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS ≤ 7	Negli adolescenti dai 12 ai <18 anni di età: in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS) per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG) (come da indicazione autorizzata) e con EDSS basale ≤ 6.5. Nei pazienti che iniziano il trattamento in età adulta: come trattamento di seconda linea dopo rituximab, o in caso di controindicazioni all'utilizzo di rituximab, in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina 4 (AQP4), storia clinica di almeno 1 recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS ≤ 6.5.	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4), in seconda linea rispetto a rituximab, limitatamente ai pazienti che abbiano riportato almeno un attacco acuto di NMOSD nell'anno precedente, che hanno richiesto una terapia di salvataggio (ad esempio steroidi, plasmaferesi, somministrazione endovenosa di immunoglobuline) e che presentino un punteggio alla scala EDSS ≤ 8.0
Posologia	adulti (≥ 18 anni): - fase iniziale 900 mg per via EV in 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane; - fase di mantenimento: alla 5° settimana, 1200 mg EV seguita da 1.200 mg EV ogni 14 giorni $\pm$ 2 giorni.	dai 12 anni di età (peso corporeo ≥ 40 kg) e in pazienti adulti: - fase iniziale di carico 120 mg per via SC, ogni due settimane per le prime tre somministrazioni (prima dose alla settimana 0, seconda dose la 2° settimana e terza dose la 4° settimana); - fase di mantenimento 120 mg per via SC, ogni 4 settimane.	adulti (≥ 18 anni): - fase iniziale: 900 mg somministrati EV ogni settimana per le prime 4 settimane. - fase di mantenimento: 1200 mg EV alla 5° settimana, seguita da 1.200 mg EV ogni 14 giorni $\pm$ 2 giorni

Inebilizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato ricombinante che si lega al CD19 sulla superficie cellulare dei linfociti B maturi e delle cellule pre-B, inclusi i plasmablasti e alcune cellule plasmatiche e innescando una citolisi cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e una fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP).

Molte evidenze sostengono un ruolo centrale delle cellule B nella patogenesi della NMOSD. L'esatto meccanismo d'azione del farmaco nella NMOSD non è noto, ma si presume che coinvolga la deplezione delle cellule B e può includere la soppressione della produzione anticorpale, la presentazione dell'antigene, l'interazione delle cellule B e T e la produzione di mediatori infiammatori.

L04AC21 BIMEKIZUMAB – sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo). SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole

- all'inclusione in PTR di bimekizumab per il “trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica”. Il farmaco è rimborsato in classe H/RRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (dermatologi) con Scheda di prescrizione cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (GU 268 del 16 novembre 2022);
- all'aggiornamento del Doc. PTR n. 94: Trattamento sistemico della Psoriasi a placche per quanto riguarda la Raccomandazione n. 5 relativa ai criteri di scelta fra i biologici disponibili.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il GdL sui farmaci biologici per il trattamento della Psoriasi a placche ha aggiornato la seguente Raccomandazione

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, brodalumab e bimekizumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab), i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a csDMARDs.

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, IL-12/23, IL-23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 56 “CRITERI DI APPLICAZIONE DELLA NOTA AIFA 85 E PIANO TERAPEUTICO”.**DECISIONE DELLA CRF**

Facendo seguito al recepimento dell’aggiornamento della Nota AIFA 85 e del Piano Terapeutico cartaceo AIFA per la prescrizione dei farmaci per la Malattia di Alzheimer (Determina n. 16298 del 26/07/2023), la Commissione Regionale del Farmaco decide di eliminare dal PTR il Documento PTR n. 56 “Criteri di applicazione della Nota AIFA 85 e del Piano Terapeutico”, in quanto superato.

R03AL09 FORMOTEROLO, GLICOPIRRONIO BROMURO E BECLOMETASONE (MDI) – inal, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti operanti presso strutture identificate dalle regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di secondo livello), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Terapia di mantenimento dell’asma in pazienti adulti per i quali l’associazione di un beta2-agonista a lunga durata d’azione e una dose media di corticosteroidi inalatori non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato una o più esacerbazioni dell’asma nell’anno precedente”.

R03AL12 INDACATEROLO, GLICOPIRRONIO BROMURO E MOMETASONE (DPI) – inal, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti operanti presso strutture identificate dalle regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di secondo livello), PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di mantenimento dell’asma in pazienti adulti non adeguatamente controllati da un’associazione di mantenimento di un beta2-agonista a lunga durata d’azione e alte dosi di un corticosteroide per uso inalatorio, che hanno avuto una o più riacutizzazioni asmatiche nell’anno precedente”.

R03BB04 TIOTROPIO BROMURO (MDI) – inal, A RR.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti con asma grave a partire dai 6 anni di età che hanno manifestato una o più riacutizzazioni gravi nel corso dell’ultimo anno”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver:

- valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la triplice terapia inalatoria di mantenimento con l’associazione di un LABA/LAMA/ICS per l’asma grave (Step 5 delle Linee Guida GINA), realizzata mediante associazione estemporanea di due erogatori (indicazione approvata esclusivamente per tiotropio MDI) o attraverso un singolo erogatore (indicazione approvata per le associazioni precostituite di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI e mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio DPI). I dati disponibili indicano che la triplice terapia inalatoria, indipendentemente dal modo in cui è realizzata, consente di ottenere un modesto incremento della funzionalità respiratoria rispetto alla duplice LABA/ICS, in generale inferiore alla minima differenza considerata clinicamente rilevante, ed una riduzione statisticamente significativa delle riacutizzazioni anche se inferiore in termini assoluti a 1 riacutizzazione/anno;
- considerato le raccomandazioni delle LG GINA (aggiornamento 2023), di riferimento a livello internazionale per il trattamento dell’asma, che collocano la triplice terapia inalatoria allo step 5, come opzione di mantenimento nei pazienti (a partire dai 6 anni) con asma non adeguatamente controllato dalla duplice terapia inalatoria ICS/LABA con dosi medio/alte di ICS;

- considerati i criteri di eleggibilità alla triplice terapia di mantenimento definiti da AIFA e riportati nei Piani terapeutici per la prescrizione delle due triplici in unico erogatore attualmente disponibili che prevedono in particolare che il paziente con diagnosi di asma grave presenti:
 - una persistente limitazione al flusso (PAL) al test di reversibilità con broncodilatatore;
 - una storia di almeno 2 riacutizzazioni nell'anno precedente o di almeno una riacutizzazione che abbia richiesto il ricovero nonostante la terapia di mantenimento con LABA/ICS alla massima dose tollerata
- tenuto conto, inoltre, del fatto che la triplice realizzata estemporaneamente può consentire, nei pazienti in cui è possibile prendere in considerazione lo step down del trattamento, la riduzione della dose del corticosteroide, mantenendo fissa la posologia sia del LAMA che del LABA,

ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR:

a. per la terapia di mantenimento inalatoria dell'asma grave nell'adulto:

- di tiotropio MDI;
- dell'associazione precostituita di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI
- dell'associazione precostituita di mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio DPI

b. per la terapia di mantenimento dell'asma grave nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti:

- di tiotropio MDI, l'unico farmaco che attualmente presenta l'indicazione approvata e rimborsata per l'uso nell'ambito della triplice terapia inalatoria di mantenimento in tale fascia di età.

Tiotropio MDI è classificato in classe A RR; le associazioni precostituite di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI e di mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio DPI sono classificate in classe A RRL e la prescrizione mediante i relativi Piani terapeutici cartacei AIFA è limitata agli specialisti che operano in regime SSN, dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di II livello.

La CRF raccomanda che, tenuto conto delle caratteristiche dei pazienti candidati al trattamento con la triplice terapia inalatoria per il controllo dell'asma grave, individuate dai criteri di eleggibilità definiti da AIFA, che configurano pazienti con broncostruzione irreversibile o solo parzialmente reversibile, essa venga attuata, quando le dosi da somministrare lo consentono, utilizzando le associazioni precostituite LABA/LAMA/ICS al fine di garantire una migliore compliance. Si fa, inoltre, osservare che le associazioni precostituite presentano un costo per mese di terapia inferiore a quelle estemporanee.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le Linee Guida GINA (aggiornamento 2023) collocano la triplice terapia inalatoria di mantenimento allo step 5, come strategia di mantenimento per il trattamento dell'asma grave non controllato, a partire dai 6 anni di età.

Secondo la definizione riportata nelle Linee Guida, per asma grave si intende un'asma che rimane non controllato nonostante la terapia ottimizzata con la "duplice terapia inalatoria" LABA/ICS, in cui il corticosteroide inalatorio è somministrato ad una dose "alta" o che richiede la somministrazione di un ICS ad alta dose in associazione ad un LABA per mantenerne il controllo.

Attualmente la triplice terapia inalatoria è attuabile:

- mediante la somministrazione di tiotropio attraverso il device Respimat (MDI) in associazione estemporanea ad un LABA/ICS. Per l'indicazione nell'ambito della triplice terapia di mantenimento dell'asma grave tiotropio è approvato e rimborsato SSN a partire dai 6 anni di età;
- mediante la somministrazione mediante unico erogatore delle associazioni precostituite beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio (attraverso un MDI che genera particelle extrafini) o mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio attraverso il device Breezhaler (DPI). Le due associazioni sono approvate solo per l'uso nell'adulto e AIFA ha definito un Piano terapeutico per la prescrizione che individua i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

La Tabella 2 riassume le caratteristiche principali dei farmaci attualmente rimborsati per la triplice terapia inalatoria di mantenimento dell'asma grave:

Tabella 2. Caratteristiche principali dei farmaci inalatori attualmente rimborsati per la triplice terapia di mantenimento dell'asma grave

p.a.	Nome comm. e conf.	Indicazioni approvate	Classe SSN
Tiotropio bromuro (TIO) <i>“Triplice” come associazione estemporanea</i>	Spiriva Respimat® - 1 inal 60 erog. - 1 cart. 60 erog. Titolare AIC: Boehringer Ing.	trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti con asma grave a partire dai 6 anni di età che hanno manifestato ≥1 riacutizzazioni gravi nel corso dell'ultimo anno	A RR (rimborsato per l'indicazione autorizzata)
Beclometasone diprop. (BDP) + Formoterolo fumarato (FF) + Glicopirronio (GLY) <i>Associazione fissa</i>	Trimbow® 1 MDI extrafine 120 dosi - 87/5/9 mcg - 172/5/9 mcg Titolare AIC: Chiesi	Terapia di mantenimento dell'asma in pazienti adulti per i quali l'associazione di un LABA e una dose elevata di ICS non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato ≥1 esacerbazioni dell'asma nell'anno precedente.	A RRL PT cartaceo AIFA (rimborsabilità limitata da criteri di eleggibilità) *
Mometasone furoato (MF) + Indacaterolo (IND) + Glicopirronio (GLY) <i>Associazione fissa</i>	Enerzair® * Breezhaler 30 cps + inalatore Breezhaler Titolare AIC: Novartis	trattamento di mantenimento dell'asma in pazienti adulti non adeguatamente controllati da un'associazione di mantenimento di un LABA ed alte dosi di un ICS, che hanno avuto ≥1 riacutizzazioni asmatiche nell'anno precedente.	A RRL PT cartaceo AIFA (rimborsabilità limitata da criteri di eleggibilità) *

*per la prescrizione delle due associazioni precostituite ICS/LABA/LAMA, AIFA ha definito un Piano terapeutico che deve essere compilato da parte degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di secondo livello.

Ai fini della rimborsabilità devono essere soddisfatte, alla prima prescrizione tutte le seguenti condizioni:

1. Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:
 - un valore di FEV₁ ≤80% del predetto
 - un rapporto FEV₁/FVC ≤ 0,7
2. Paziente con almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.

Tiotropio è rimborsato per il trattamento dell'asma grave nell'adulto da marzo 2017 (GU n. 65 del 18.03.2017), negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età da luglio 2021 (GU n. 174 del 22.07.2021).

La CRF aveva già preso in esame entrambe le indicazioni terapeutiche, rispettivamente nelle riunioni di:

- luglio 2017 (adulti)
- novembre e dicembre 2021 (valutazione indicazione pediatrica e rivalutazione dell'indicazione nell'adulto)

decidendo di attendere ad inserire l'indicazione in PTR. Le motivazioni sono illustrate nei verbali delle riunioni pubblicati su ERSalute nella sezione relativa al PTR (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco>). A dicembre 2021 la CRF aveva, infatti, ritenuto di mantenere la valutazione in approfondimento in attesa dell'esito della negoziazione da parte di AIFA della rimborsabilità delle triplici con un unico erogatore.

La determina relativa alla rimborsabilità SSN di mometasone furoato + Indacaterolo + Glicopirronio in erogatore Breezhaler (DPI) è stata pubblicata nella GU n. 258 del 04.11.2022 e quella relativa alla rimborsabilità SSN di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI nella GU n. 56 del 07.03.2023.

RETTIFICHE DI ERRORI MATERIALI PRESENTI NELL'ALLEGATO ALLA DETERMINA NUM. 16298 DEL 26/07/2023 DI AGGIORNAMENTO APRILE-MAGGIO 2023 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Nell'Allegato alla determina n. 16298 del 26/07/2023, l'ATC si rettificano i seguenti errori materiali:

- per mero errore materiale è stato indicato come ATC relativo al farmaco galsulfase "A16AB18"; l'ATC corretto è "A16AB08";
- per mero errore materiale è stata indicato che la Commissione Regionale del Farmaco, considerata l'istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di lurasidone al trattamento della schizofrenia "a partire dai tre anni di età"; l'indicazione corretta è "a partire dai 13 anni di età".

I documenti PTR n. 340 e n. 341* 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/>)*

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, sono resi disponibili, nelle more delle raccomandazioni del Panel GReFO e della valutazione da parte della CRF, i seguenti farmaci:

- **atezolizumab** per l'indicazione rimborsata SSN nell'uso "in monoterapia come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 $\geq$ 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività condizionata (GU n. 167 del 19.07.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.