

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 47 del 04/01/2024 BOLOGNA

Proposta: DPG/2024/69 del 04/01/2024

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO OTTOBRE 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. 27073 del 22/12/2023, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 07 settembre 2023;
- il 12 ottobre 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 maggio 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 marzo 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 del 21 marzo 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. 27228 del 29/12/2023 di "Proroga incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare" con cui è stato prorogato 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 12 OTTOBRE 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR

RECEPIMENTO DELLA NOTA AIFA 101.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la Nota AIFA 101.

La Nota AIFA 101 ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali (NAO e AVK) nelle indicazioni:

- trattamento domiciliare della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) e profilassi delle recidive di TEV nell'adulto e nella popolazione pediatrica;
- prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

La Nota non definisce il posto in terapia delle eparine non frazionate (ENF) e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) il cui utilizzo è quasi esclusivamente limitato alla terapia della fase acuta del TEV in particolare nei pazienti ospedalizzati o con maggiore gravità clinica; questi farmaci vengono citati solo marginalmente quando coinvolti nella gestione domiciliare del TEV.

La Nota, quindi, non riguarda la fase ospedaliera di gestione dell'embolia polmonare e della TVP.

A corredo della Nota 101, al fine della prescrizione dei NAO/AVK nel trattamento domiciliare di TVP – EP e profilassi delle recidive è prevista la compilazione di una Scheda di valutazione e prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti (Allegati 1a e 1b per l'adulto e 1c per bambini ed adolescenti). La Scheda di valutazione e prescrizione è attualmente disponibile in formato cartaceo, nelle more della informatizzazione sul Sistema TS.

La Nota ed i relativi allegati sono disponibili sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-101>

Gli effetti della Nota 101 sono stati sospesi da AIFA fino all'8 gennaio 2024, in attesa dell'adeguamento dei regimi di fornitura dei farmaci interessati¹.

La CRF ritiene che, in vista dell'implementazione della Nota attesa per il 2024 occorra prevedere che essa rientri tra gli obiettivi formativi delle Aziende Sanitarie, in particolare per quanto riguarda la Medicina Generale.

H02AB09 IDROCORTISONE (capsule RM) – os, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento dell’iperplasia surrenale congenita (CAH) negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e negli adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacie e sicurezza disponibili per idrocortisone capsule a rilascio modificato (RM) per l'indicazione nel “trattamento dell’iperplasia surrenale congenita (CAH) negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e negli adulti”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR. L'idrocortisone in capsule a rilascio modificato è classificato in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra). Si ritiene che la prescrizione possa avvenire da parte di tutti gli specialisti endocrinologi e pediatri che operano nelle UU.OO. e ambulatori delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna.

La Commissione Regionale del Farmaco ha, inoltre, deciso di rivalutare l'idrocortisone in compresse a rilascio modificato per l'uso nel “trattamento dell’insufficienza surrenalica negli adulti” decidendo di confermare la sospensione del parere rispetto all’inserimento in PTR in attesa di caratterizzare meglio il set di pazienti candidati al suo impiego.

¹ Una comunicazione in tal senso è stata anticipata da AIFA alle Regioni e la decisione è stata formalizzata con determina DG AIFA n. 394/2023 del 13/10/2023, pubblicata in G.U. il 17/10/2023.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'insufficienza surrenalica è una patologia rara (frequenza stimata 1:8.000 persone), caratterizzata da inadeguata produzione di glucocorticoidi, a cui si può associare deficit di mineralcorticoidi ed eccesso o difetto di androgeni.

La prevalenza è intorno a 10-20/100.000. Segni e sintomi di esordio dipendono dai deficit ormonali.

L'iperplasia surrenale congenita (CAH) ne rappresenta una delle possibili forme; si tratta di una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nei geni responsabili della sintesi surrenale del cortisolo; circa il 95% dei casi di CAH è causato da mutazioni nel CYP21A2. La frequenza è di circa 1:16.000 nati vivi in EU, la prevalenza stimata va da 0,5 a 2:10.000 persone in EU.

I pazienti con CAH presentano una carenza di cortisolo, iperandrogenismo e possono anche presentare una ridotta produzione di aldosterone.

La gravità della malattia è correlata al genotipo.

In generale, la diagnosi si basa sui sintomi clinici e sulla dimostrazione di una produzione inadeguata di cortisolo, aldosterone o entrambi in presenza di accumulo di concentrazioni eccessive di ormoni precursori come il 17-idrossiprogesterone (17-OHP).

A causa della produzione di cortisolo insufficiente o assente, i pazienti con CAH e più in generale i pazienti con insufficienza surrenalica sono a rischio di crisi surrenalica in condizioni di stress fisiologico. Questa condizione pericolosa per la vita richiede un trattamento medico di emergenza.

Il trattamento consiste nella terapia sostitutiva attraverso la somministrazione di idrocortisone ± un mineralcorticoide (fludrocortisone) se necessario. La somministrazione di deidroepiandrosterone è anch'essa opzionale e serve a correggere la carenza di androgeni.

Per molto tempo l'unica formulazione di idrocortisone utilizzata è stata rappresentata dalle compresse a rilascio immediato, disponibili a seguito dell'autorizzazione all'importazione rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Tenuto conto della breve emivita del farmaco, ai fini della terapia è prevista l'assunzione di 3-4 dosi nell'arco della giornata in modo da mimare quanto più possibile i picchi legati al ritmo circadiano di rilascio del cortisolo nei soggetti sani.

Più recentemente sono state approvate e rese disponibili in regime SSN:

- una formulazione in compresse a rilascio modificato (Plenadren®)
- una formulazione in granulato a rilascio immediato (Alkindi®)
- una formulazione in capsule a rilascio modificato (Efmody®)

La Tabella 1 sintetizza le indicazioni approvate e rimborsate delle tre formulazioni, la classificazione SSN ed il relativo regime di fornitura.

Tabella 1. Specialità a base di idrocortisone per la terapia sostitutiva in pazienti con insufficienza surrenalica. Formulazioni, indicazioni approvate e rimborsabilità SSN.

Nome commerciale	ALKINDI®	EFMODY®	PLENADREN®		Idrocortisone Roussel®
Formulazione	Granulato IR in capsule apribili	Cps RM	Cpr RM		Cpr IR
Indicazioni terapeutiche approvate	Terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica* nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (dalla nascita a < 18 anni).**	Trattamento dell'iperplasia surrenale congenita (CAH) negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e negli adulti.	Trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti.		
Classe SSN/ fornitura	A RRL (endocrinologo, pediatra), PHT	H RRL (endocrinologo, pediatra)	H RRL (endocrinologo)		n.d. FARMACO ESTERO

Cpr = compresse RM = rilascio modificato IR = rilascio immediato n.d. = non disponibile

* include la CAH

** le confezioni in rimborsabilità, tenuto conto della posologia prevista in RCP coprono agevolmente un paziente che richiede una posologia fino a 2 mg per 3-4 volte die (totale 6-8 mg/die, indicativamente il fabbisogno di un paziente fino a 12 anni), oltre si rende necessario utilizzare più capsule per raggiungere la dose indicata.

Per tutte le formulazioni l'RCP ricorda la necessità di somministrare dosi supplementari di idrocortisone in caso di situazioni di stress per l'organismo (es. infezioni acute, interventi chirurgici), che implicano fisiologicamente la liberazione di quantità più elevate di cortisolo, al fine di ridurre il rischio di insufficienza surrenalica acuta.

Tale necessità implica che per le formulazioni a rilascio modificato si possa comunque rendere necessaria la somministrazione di dosi aggiuntive di idrocortisone a rilascio immediato.

Il granulato a rilascio immediato di idrocortisone è stato inserito in PTR con Determina n. 18521 del 14.10.2019, con le seguenti motivazioni: *"la nuova formulazione disponibile in dosi da 0,5mg, 1 mg e 2 mg risponde alle esigenze di una popolazione più piccola e con difficoltà di deglutizione"*.

Le compresse a rilascio modificato erano state prese in esame dalla CRF nella riunione di maggio 2014 ma in tale occasione la Commissione aveva sospeso il parere relativo all'inserimento in PTR. Il farmaco è stato comunque prescritto nella nostra Regione ai pazienti che secondo giudizio clinico avrebbero potuto beneficiare dell'utilizzo di questa formulazione ed i flussi amministrativi hanno tracciato l'andamento dei relativi consumi e spesa.

J01DI02 CEFTAROLINA FOSAMIL – ev, H OSP, SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA (specialista infettivologo o, in sua assenza, altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal CIO).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "trattamento delle seguenti infezioni nei neonati, nei lattanti, nei bambini, negli adolescenti e negli adulti:

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI).
- Polmonite acquisita in comunità (CAP).

Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici".

INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN:

"trattamento delle seguenti infezioni nei neonati, nei lattanti, nei bambini, negli adolescenti e negli adulti:

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI)
- Polmonite acquisita in comunità (CAP)

esclusivamente nei casi in cui sia fallito un precedente trattamento antibiotico".

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 202 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL MEDICINALE CEFTAROLINA".

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 343 "SCHEDA DI PRESCRIZIONE REGIONALE DI CEFTAROLINA FOSAMIL".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerata l'istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione pediatrica (a partire dall'età neonatale) delle indicazioni rimborsate SSN di ceftarolina nel trattamento delle seguenti infezioni in pazienti ospedalizzati:

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI);
- polmonite acquisita in comunità (CAP);

esclusivamente nei casi in cui sia fallito un precedente trattamento antibiotico.

La CRF ritiene che, tenuto conto dello spettro di attività di ceftarolina, l'utilizzo clinico più appropriato sia il trattamento delle infezioni con eziologia documentata o fortemente sospetta da MRSA.

L'antibiotico è collocato nel gruppo di principi attivi "reserve" della Lista AWaRe dell'OMS (<https://aware.essentialmeds.org/list>).

Il farmaco è classificato in classe H OSP; la prescrizione mediante la Scheda di prescrizione cartacea AIFA, [che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN per entrambe le indicazioni terapeutiche (GU n. 127 del 01.06.2023)] è limitata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc individuato dal CIO.

La Commissione propone di:

- eliminare dal PTR la Scheda di valutazione di ceftarolina (Documento PTR n. 202);
- definire a partire dal template AIFA una Scheda di prescrizione cartacea regionale che comprenda sia le indicazioni pediatriche che quelle nell'adulto e che tenga conto delle considerazioni sopra riportate rispetto al ruolo in terapia di questo antibiotico (Documento PTR n. 343*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ceftarolina è rimborsata SSN per il trattamento delle cSSTI e delle CAP nell'adulto dal 2013 (G.U. n. 195 del 21.08.2023). AIFA al momento della negoziazione aveva definito una Scheda per la prescrizione cartacea per l'indicazione nel trattamento della CAP. Non era, invece, prevista alcuna scheda per la prescrizione per l'indicazione nel trattamento delle cSSTI.

Il farmaco è stato inserito in PTR con Determina n. 1986 del 18.02.2014 e con una Scheda di valutazione (Documento PTR n. 202) che riporta le valutazioni della CRF relativamente al posto in terapia del farmaco.

Nella G.U. n. 127 del 01.06.2023 è riportata la Determina relativa alla rinegoziazione di ceftarolina, con cui AIFA ha:

- negoziato l'estensione pediatrica delle indicazioni approvate dell'antibiotico, a partire dall'età neonatale;
- adottato una nuova Scheda di prescrizione cartacea, che include entrambe le indicazioni negoziate (trattamento delle cSSTI e delle CAP esclusivamente nei casi in cui sia fallito un precedente trattamento antibiotico);
- rinegoziato il prezzo di cessione alle Aziende sanitarie del SSN.

Per quanto riguarda l'estensione dell'uso all'età pediatrica, avvenuta mediante procedura centralizzata, gli studi principali a supporto sono rappresentati da:

- Studio pediatrico P903-26 (N = 11 pazienti). Si tratta di uno studio multicentrico in aperto che aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di ceftarolina fosamil nei neonati e nei bambini piccoli (da 7 a <60 giorni) con sepsi ad insorgenza tardiva;
- Studio pediatrico P903-31 (N =161 bambini con CAP, inclusi 4 con batteriemia da *S. pneumoniae*);
- Studio P903-201 pediatrico di farmacocinetica (dose singola) in 53 bambini dall'età neonatale ai 12 anni.

I **risultati** degli studi mostrano in sintesi che:

- l'esposizione e l'efficacia nei pazienti pediatrici nelle varie fasce di età alla posologia approvata risultano simili a quelle osservate nell'adulto;
- dal punto di vista della sicurezza, non si sono osservate reazioni avverse gravi anche se la popolazione arruolata era comunque limitata. Per tale ragione EMA ha chiesto che venga condotta un'analisi degli eventi avversi specificamente in base alla fascia di età nell'ambito degli PSUR programmati.

J05AX31 LENACAPAVIR (comprese e soluzione iniettabile) – os (comprese), sc (soluzione iniettabile), H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

Comprese: “in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo, per il carico orale prima della somministrazione dell’iniezione di lenacapavir a rilascio prolungato”.

Soluzione iniettabile: “in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per lenacapavir “in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR.

Lenacapavir è classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo) (GU n. 193 del 19.08.2023).

In coerenza con quanto già deciso in precedenza per fostemsavir, antivirale per somministrazione orale che condivide lo stesso setting terapeutico, a lenacapavir non è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività; le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell’innovatività disponibile sul sito dell’Agenzia al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2001921/65_SUNLENCA_scheda-GRADE.pdf.

Poiché sulla base dei più recenti dati di letteratura in Italia si stima una prevalenza di pazienti con infezione da HIV-1 con resistenza genotipica ad almeno 3 delle principali classi di farmaci che compongono la ART fino all’1,8% [ARCA Study Group, 2021] ed a livello Europeo l’ultima stima di prevalenza riportata per la MDR a 4 classi di antiretrovirali era pari allo 0,03% [dato del progetto EUREsist 2019] è possibile ritenere che l’uso nella pratica clinica riguardi una minoranza di pazienti attualmente trattati per infezione da HIV-1.

La CRF propone pertanto, in analogia con quanto già deciso per fostemsavir, approvato per l’uso nello stesso setting di pazienti ed inserito in PTR con determina n. 3146 del 15.02.2023, un monitoraggio dell’uso del farmaco su base semestrale o annuale, in modo da valutarne l’andamento prescrittivo e l’uso appropriato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La resistenza agli antivirali comunemente impiegati nei regimi ART per la terapia dell’infezione da HIV-1 ne comporta il fallimento.

La valutazione del pattern delle resistenze viene effettuata mediante:

- test in vitro in grado di individuare mutazioni genomiche associate alla resistenza. Si definisce resistenza genotipica il riscontro di almeno 1 mutazione maggiore associata a resistenza nell’ambito di ciascuna classe di farmaci antiretrovirali utilizzati nella ART (genotypic resistance testing).
- test fenotipici che valutano le concentrazioni plasmatiche di antiretrovirali necessarie per inibire la replicazione di HIV-1. La resistenza fenotipica, si definisce in base alla necessità di aumentare la concentrazione di antiretrovirali per inibire la replicazione virale in vitro.

Indipendentemente dalla modalità con cui avviene la caratterizzazione delle resistenze, a seguito del fallimento della ART per la presenza di resistenze multiple (MDR) nei confronti delle 4 classi principali di farmaci antiretrovirali, i pazienti hanno poche o nessuna opzione di terapia rimanente.

In base ai dati presentati al congresso EACS svoltosi ad ottobre 2021, che si riferiscono ad una coorte di quasi 40.000 pazienti seguiti nell’ambito del progetto EUREsist, nel periodo 2008-2019 (ovvero dalla disponibilità del primo inibitore dell’integrasi ad oggi), la percentuale di pazienti MDR con resistenza a 3 classi principali di farmaci è passata dall’1,68% nel 2000 al 2,7% nel 2004 per poi ridursi allo 0,06% nel 2019; la prevalenza di MDR a 4 classi principali di farmaci è passata dallo 0,15% nel 2010 allo 0,03% nel 2019. [Rossetti B et al.

Declining incidence of HIV multidrug resistance in Europe. 18th European AIDS Conference, London, poster BPD1/1, 2021, <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/216>].

Inoltre, in base ai dati del Progetto ARCA, in Italia si stima una prevalenza dell'1,8% per la resistenza genotipica ad almeno 3 delle principali classi di farmaci che compongono la ART [ARCA Study Group, 2021].

Lenacapavir appartiene alla nuova classe degli inibitori del capsido. Il suo meccanismo d'azione consente di interrompere fasi distinte del ciclo di vita virale; in particolare, il farmaco si lega direttamente alle subunità proteiche del capsido, modulando la stabilità e/o il trasporto dei relativi complessi e portando all'inibizione delle fasi essenziali del ciclo di vita virale.

Lenacapavir è disponibile in 2 formulazioni:

- compresse rivestite da 300 mg, in confezione da 5 compresse
- soluzione da 309 mg/ml per uso sottocutaneo, in confezioni da 2 flaconcini da 1,5 ml di soluzione (corrispondenti ciascuno a 463,5 mg di principio attivo) + 2 dispositivi di accesso ai flaconcini + 2 siringhe + 2 aghi.

La posologia autorizzata prevede che la terapia venga iniziata per via orale, mediante l'assunzione di 600 mg (2 compresse insieme) il giorno 1 ed il giorno 2 e 300 mg (1 compressa) al giorno 8, indipendentemente dal cibo, e che venga poi proseguita per via sottocutanea mediante la somministrazione al giorno 15 e, successivamente, come mantenimento ogni 6 mesi (26 settimane) di 927 mg di lenacapavir (corrispondenti ai 2 flaconcini presenti nella confezione) attraverso due iniezioni in due sedi diverse dell'addome.

È ammessa una tolleranza di ± 2 settimane rispetto alla data prevista di somministrazione durante il periodo di mantenimento.

L01EX19 RIPRETINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib".

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 216 del 15.09.2023 è stata pubblicata la determina relativa alla negoziazione di ripretinib per l'indicazione approvata e rimborsata SSN nel "trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib". Il farmaco è stato classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based. AIFA ha riconosciuto a ripretinib l'innovatività sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante
- un valore terapeutico aggiunto importante
- una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, alta

Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell'innovatività disponibile sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/55_QINLOCK_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Pertanto, 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, la Commissione Regionale del Farmaco decide di inserire ripretinib in PTR nelle more della elaborazione di raccomandazioni da parte del Panel GREFO.

L03AA13 PEGFILGRASTIM BIOSIMILARE (ZIEXTENZO®, PELMEG®, FULPHILA®) – sc, A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI (ex Nota 30 e 30bis).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “riduzione della durata della neutropenia e dell’incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l’eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dei biosimilari di pegfilgrastim Ziextenzo® (Sandoz), Pelmeg (Mundipharma) e Fulphila (Mylan). La prescrizione deve avvenire mediante il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di fattori di crescita granulocitari (ex nota 30 e 30bis)” (Documento PTR n. 328).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si tratta di tre biosimilari di Neulasta® disponibili in commercio come soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,6 ml (10mg/ml) da 6 mg.

Tutti i prodotti sono rimborsati dal SSN in classe A-PHT, RRL su prescrizione ospedaliera o specialista oncologo, ematologo e PT per l’indicazione dell’originator (Neulasta®) non più coperta da brevetto e cioè *“Riduzione della durata della neutropenia e dell’incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l’eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)”*.

I biosimilari sono stati approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC).

L’autorizzazione di EMA è avvenuta dopo una valutazione della qualità, dell’efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali: *Guideline on similar biological medicinal products*” (CHMP/437/04 Rev.1); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012-Quality issue;

EMA/CHMP/BMWP/42832/2015_Rev 1); in accordo alle linee guida specifiche sui biosimilari contenenti fattori di crescita leucocitaria (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005” ed il Concept paper sulla revisione di questo documento EMA/CHMP/BMWP/214262/2015), applicando l’esercizio di comparabilità.

ZIEXTENZO® (LA-EP 06- Sandoz)

Gli studi clinici valutati da EMA ai fini registrativi sono due RCT di fase 3 in doppio cieco (studi 301 e 302,) di disegno molto simile, che hanno confrontato il biosimilare (LA-EP-06) con Neulasta® EU in 302 pazienti con ca della mammella sottoposte a 6 cicli di un regime chemioterapico adiuvante o neo-adiuvante a base di docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (TAC); LA-EP-06 e Neulasta® sono stati somministrati per via SC alla dose di 6 mg in seconda giornata dopo ogni ciclo TAC.

L’obiettivo era di valutare l’equivalenza prima e se non raggiunta la non inferiorità del biosimilare rispetto all’originatore; come esito primario è stata valutata la durata media della neutropenia grave (DSN) definita come il n. di giorni consecutivi con una neutropenia di grado 4 (conta assoluta di neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$) durante il 1° ciclo di TAC nella popolazione FAS e PP. L’equivalenza era dimostrata se IC95% della differenza fra le medie di DSN dei due gruppi di trattamento rimaneva entro il margine di ± 1 giorno

In entrambe gli studi è stata dimostrata l’equivalenza sia nell’analisi FAS che in quella PP, considerato che la differenza delle medie DSN fra i gruppi di trattamento era inferiore a 1 giorno con IC95% che rimanevano all’interno del margine predefinito.

Nello specifico:

- **studio 301:** 0,08 giorni (popolazione FAS) e 0,05 (popolazione PP) con IC95% da -0,17 a 0,33 e da -0,22 a 0,31 nelle due analisi rispettivamente;
- **studio 302:** -0,12 giorni (popolazione FAS) e -0,11 (popolazione PP) con IC95% da -0,32 a 0,08 e da -0,32 a 0,09 nelle due analisi rispettivamente.

Sicurezza. Il profilo di sicurezza di Ziextenzo® è risultato coerente con quello noto per l'originatore e non si sono osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due prodotti.

PELMEG® (B12019 -Mundipharma)

Il programma di sviluppo clinico di Pelmeg® è stato condotto utilizzando l'esercizio di comparabilità sui requisiti fisico-chimico, funzionale e preclinico di PK/PD su volontari sani ma rinunciando alla presentazione ad EMA di studi su pazienti. Questo approccio è stato approvato dal CHMP di EMA in considerazione della disponibilità di un marcatore surrogato dell'efficacia validato per il G-CSF e cioè la conta assoluta dei neutrofili (ANC). Il CHMP ha quindi consentito la valutazione della comparabilità clinica con due studi condotti su volontari sani di cui uno (B12019-101) ha confrontato farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) di una dose da 6 mg di Pelmeg® e Neulasta® in un disegno di studio crossover su 172 soggetti. La bioequivalenza farmacocinetica fra i due prodotti è stata dimostrata in quanto l'IC del rapporto % dei parametri valutati è rimasto entro l'intervallo di 80.00-125.00%: AUC_{0-last} 95,23% (IC95% 86,60-104,73) e Cmax 92,84% (IC95% 84,36-102,18). La bioequivalenza sul parametro di PD valutato (AUEC_{0-last}-Area Under the Effect Curve della conta dei neutrofili in funzione del tempo) è stata dimostrata: il rapporto fra le medie geometriche delle AUEC_{0-last} era pari circa a 100% (IC95% da 98,67% a 101,75%).

Per quanto riguarda la sicurezza il profilo di Pelmeg® è risultato coerente a quello osservato per l'originatore Neulasta®.

FULPHILA® (MYL 1401H -Mylan)

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco (studio 3001) che ha confrontato il biosimilare Fulphila® con Neulasta® EU in 194 pazienti con ca invasivo della mammella stadio II/III sottoposte a 6 cicli di un regime chemioterapico adiuvante o neo-adiuvante a base di docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (TAC); Fulphila® e Neulasta® sono stati somministrati per via SC alla dose di 6 mg in seconda giornata dopo ogni ciclo TAC.

L'obiettivo era di valutare l'equivalenza del biosimilare rispetto all'originatore e come esito primario è stata valutata la durata media della neutropenia grave (DSN) definita come il n. di giorni consecutivi con una neutropenia di grado 4 (conta assoluta di neutrofili < 0,5 x 10⁹/L) durante il 1° ciclo di TAC nella popolazione FAS e PP. L'equivalenza era dimostrata se IC95% della differenza fra le medie di DSN dei due gruppi di trattamento rimaneva entro il margine di +/- 1 giorno.

L'equivalenza fra Fulphila® e Neulasta® è stata dimostrata considerato che nell'analisi PP la differenza delle medie DSN fra i gruppi di trattamento era inferiore a 1 giorno con IC95% che rimanevano all'interno del margine predefinito (Diff. 0.01 [IC95% da -0,285 a 0,298]).

Non è stata osservata nessuna differenza clinicamente rilevante nel profilo di sicurezza di Fulphila® rispetto all'originator.

L04AA03 IMMUNOGLOBULINA ANTILINFOCITARIA (EQUINA) –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “per l'uso negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni per il trattamento dell'anemia aplastica acquisita da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia immunosoppressiva standard in pazienti che non sono idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o per i quali non è disponibile un donatore di HSC idoneo.”.

DECISIONE DELLA CRF

Nell G.U. n. 218 del 18.09.2023 è stata pubblicata la determina relativa alla negoziazione del medicinale Equingam® a base di immunoglobuline equine anti-linfociti T umani (hATG) per l'indicazione “negli adulti e nei bambini di età ≥2 anni per il trattamento dell'anemia aplastica acquisita da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia immunosoppressiva standard in pazienti che non sono idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o per i quali non è disponibile un donatore di HSC idoneo”. Il farmaco è stato classificato in classe H OSP, con prescrizione mediante Registro web based AIFA.

Per tale indicazione AIFA gli ha riconosciuto l'innovatività sulla base di:

- un bisogno terapeutico moderato
- un valore terapeutico aggiunto importante
- una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa

Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell'innovatività disponibile sul sito di AIFA all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/14 EQUINGAM scheda innovativita GRADE.pdf>

La Commissione Regionale del farmaco tenuto conto.

- dei contenuti della determina di negoziazione di hATG;
- del fatto che il principio attivo stesso era già presente in PTR ed importato come farmaco estero (nome commerciale: Atgam®) per gli utilizzi previsti dalla Legge 648/96, ovvero per la "terapia dell'aplasia midollare acquisita dopo fallimento del trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline)"

ha recepito la decisione di AIFA. La prescrizione mediante il Registro web based sarà consentita agli specialisti delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna afferenti alle seguenti aree cliniche: ematologia ed oncoematologia, sia dell'adulto che di ambito pediatrico.

Il documento PTR n. 343 è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*