

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 3026 del 15/02/2024 BOLOGNA

Proposta: DPG/2024/3231 del 15/02/2024

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO NOVEMBRE 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. 47 del 04/01/2024, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 12 ottobre 2023;
- il 16 novembre 2023 la CRF si è riunita nuovamente;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna

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

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

Richiamati:

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

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

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

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

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

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

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

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

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

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

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 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 16 NOVEMBRE 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

C10AX17 EVINACUMAB – ev, H RNRL (prescrizione dei Centri clinici individuati dalle Regioni), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per evinacumab per l'indicazione rimborsata SSN “in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR. AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata sulla base di:

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

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

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2095329/11_EVKEEZA_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Il farmaco è classificato in classe H RNRL (prescrizione da parte dei Centri clinici individuati dalle Regioni) ed è soggetto a Registro web based AIFA.

La CRF ritiene che al fine della prescrizione di evinacumab debbano essere abilitati alla prescrizione attraverso il Registro AIFA gli Ambulatori per il trattamento delle dislipidemie della Regione Emilia-Romagna.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara (~1 su 300.000 persone nell'UE) su base genetica, causata dalla presenza di varianti con perdita di funzione nel recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL), che porta a una ridotta o assente clearance epatica del colesterolo LDL dalla circolazione.

Le alterazioni genetiche che causano un'assenza praticamente completa dell'espressione del recettore LDL (omozigoti null/null) determinano livelli di LDL-C più elevati rispetto alle alterazioni che riducono parzialmente l'attività del recettore LDL con due alleli “non null” o con un allele “null” e uno “non null”.

Le mutazioni in LDL-R sono classificate nei seguenti sottotipi:

1. “Null/null” caratterizzata da una attività di legame e captazione delle LDL scarsa o nulla (<15% di attività LDL-R)
2. Genotipicamente “negativo/negativo” in cui mutazioni nei codoni di stop, spostamenti di frame, modifiche del sito di giunzione, inserzioni/eliminazioni piccole e grandi e variazioni del numero di copie (CNV) comportano la perdita di funzione di entrambi gli alleli LDL-R
3. Genotipicamente “difettoso” in cui le mutazioni missense (ipomorfi) determinano una ridotta attività di LDL-R (>15% di attività LDL-R).

La HoFH è caratterizzata da livelli di colesterolemia LDL elevati (tipicamente > 13mmol/L, circa 503 mg/dl) e dalla comparsa precoce di patologie cardiovascolari (CVD) che, nei pazienti non trattati, possono condurre a morte prematura. L'obiettivo della terapia è ridurre il C-LDL, riducendo così l'aterogenesi, con l'obiettivo di ottenere una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità.

I pazienti con HoFH sono spesso trattati con associazioni di ipolipemizzanti tra cui statine, PCSK9 inibitori¹, ezetimibe, lomitapide al fine di abbassare i livelli di C-LDL entro i valori target raccomandati dalle LG sulla prevenzione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, questi trattamenti possono non raggiungere l'obiettivo terapeutico, a causa delle mutazioni presenti (in particolare la null/null dove manca l'LDL-R) o per problemi di tollerabilità e/o in caso di mancanza di indicazioni (in particolare per la popolazione pediatrica).

L'afèresi dei lipidi rappresenta, pertanto, una opzione terapeutica in aggiunta alla terapia farmacologica per i pazienti con HoFH non a target anche se richiede sedute periodiche in quanto consente di ottenere una riduzione temporaneamente limitata del colesterolo LDL.²

Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante, che si lega specificatamente all'ANGPTL3 e lo inibisce. L'ANGPTL3 appartiene alla famiglia delle proteine simili all'angiopoietina, si esprime principalmente nel fegato e svolge un ruolo nella regolazione del metabolismo dei lipidi inibendo la lipasi lipoproteica (LPL) e la lipasi endoteliale (EL).

Il blocco da parte di evinacumab dell'ANGPTL3 riduce TG e HDL-C consentendo il ripristino delle attività di LPL ed EL bloccate dall'inibizione di ANGPTL3. Evinacumab riduce quindi i livelli di LDL-C indipendentemente dalla presenza del recettore LDL (LDL-R) promuovendo la produzione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e l'eliminazione dei residui di VLDL a monte della formazione di LDL attraverso il meccanismo EL-dipendente.

Il farmaco è disponibile in confezione da 1 flaconcino di concentrato per soluzione per infusione e.v. alla concentrazione di 150 mg/ml in un volume di 2,3 ml (corrispondenti a 345 mg di principio attivo).

Secondo quanto riportato in RCP, la posologia raccomandata è di 15 mg/kg per infusione e.v. nell'arco di 60 minuti una volta al mese (ogni 4 settimane).

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, il trattamento con evinacumab deve essere programmato mensilmente a partire dalla data dell'ultima dose.

Il farmaco può essere somministrato indipendentemente dall'afèresi delle lipoproteine.

H01CC54 RELUGOLIX, ESTRADIOLO E NORETISTERONE – os, A/NOTA AIFA 51 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: ginecologo), PHT, PIANO TERAPEUTICO CARTACEO GENERICO.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in donne adulte in età fertile per:

- il trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini,
- il trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici per l'endometriosi”.

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in donne adulte in età fertile per il trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 344 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI DEI FIBROMI UTERINI (Nota AIFA 51)”.

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 331 “NUOVO PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ULIPRISTAL 5 mg”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'associazione preconstituita di relugolix + estradiolo + noretisterone in compresse per somministrazione orale per l'uso “in donne adulte in età fertile per il trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini”, ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione terapeutica per tali pazienti. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista ginecologo) PHT. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Ginecologia e

¹ Solo evolocumab è approvato per il trattamento della HoFH

² Fonte: Dossier EMA evinacumab. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza>

degli specialisti ginecologi ambulatoriali operanti presso le Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna deve avvenire in accordo con i criteri definiti dalla Nota AIFA 51.

La Nota prevede, inoltre, che lo specialista effettui la prescrizione mediante un Piano terapeutico cartaceo generico; la CRF decide, pertanto, di elaborare un Piano terapeutico regionale per la prescrizione di tutti i farmaci oggetto della Nota 51 per l'indicazione nel trattamento dei sintomi associati ai fibromi uterini (Documento PTR n. 344*).

E' di conseguenza eliminato dal PTR il "Nuovo Piano terapeutico regionale per la prescrizione di ulipristal 5 mg" (Documento PTR n. 331).

In coerenza con quanto già deciso per ulipristal, la dispensazione di relugolix + estradiolo + noretisterone deve avvenire attraverso l'esclusiva distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

I fibromi uterini sono neoplasie benigne, ormono-sensibili, che originano dal tessuto muscolare dell'utero. Sono 9 volte più frequenti nelle donne nere rispetto a quelle caucasiche, mentre la minore incidenza si verifica nelle donne asiatiche.

Possono essere asintomatici ma nel 20-50% dei casi richiedono l'intervento clinico.

Presentano sintomi/segni variabili, sia in termini di caratteristiche che di gravità. I più frequenti sono:

- mestruazioni abbondanti e prolungate
- dolore pelvico (per la compressione di organi vicini)
- senso di pesantezza, gonfiore dell'addome, minzione frequente, disturbi intestinali
- stanchezza, astenia (legate all'anemia)
- peggioramento della qualità di vita
- difficoltà ad iniziare o a portare a termine una gravidanza.

Generalmente, regrediscono con l'ingresso della donna in menopausa.

I trattamenti di riferimento per i fibromi possono essere di tipo farmacologico o chirurgico.

Nel primo caso, vengono impiegati farmaci come FANS, acido tranexamico e danazolo, estroprogestinici, progestinici, analoghi LHRH. Quando l'aumento delle dimensioni dell'utero è consistente e/o non si ha controllo dei sintomi con i farmaci e vi è compromissione della fertilità, può esservi indicazione all'intervento chirurgico.

Fino ad alcuni anni fa, veniva praticata principalmente l'isterectomia, intervento associato a rischi chirurgici e a perdita di fertilità. Più di recente, sono stati messi a punto approcci meno invasivi, tra cui gli interventi di miomectomia, di miolisi mediante radiofrequenza e di embolizzazione dell'arteria uterina. Questi ultimi, se da un lato consentono di preservare la fertilità, dall'altro possono comportare la ricomparsa del fibroma, con tassi di recidiva diversi a seconda del tipo di intervento (pari al 15-30% a 5 anni con miomectomia, $\geq 17\%$ a 30 mesi con l'embolizzazione dell'arteria uterina).

In particolare, fra le terapie farmacologiche preoperatorie per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici, ad oggi vengono impiegati gli analoghi LHRH.

Per il loro trattamento farmacologico sono disponibili, nell'ambito della Nota AIFA 51, con prescrizione mediante un Piano terapeutico cartaceo generico da parte delle Strutture specialistiche individuate dalle regioni, i seguenti farmaci:

- tre analoghi LHRH (goserelin, leuprorelin e triptorelin) per il "trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito" e per il "trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva, con le seguenti durate di trattamento:
 - o 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica;
 - o 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica;

L'impiego di tali farmaci può essere limitato dalla comparsa di effetti indesiderati simil-menopausali (es. vampate di calore e secchezza vaginale).

- un modulatore selettivo del recettore del progesterone (ulipristal) per il trattamento intermittente (cicli della durata di 3 mesi consecutivi) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne

adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione del fibroma e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito. Il rapporto beneficio/rischio di ulipristal è stato oggetto recentemente di una rivalutazione approfondita da parte di EMA a seguito di alcune segnalazioni di danno epatico grave occorse durante il periodo di sorveglianza post-marketing e l'Autorità regolatoria ha deciso di mantenere l'AIC del farmaco a fronte dell'individuazione del setting di pazienti nel quale ha ritenuto che esso mantenesse un beneficio superiore ai possibili rischi derivanti dal trattamento (vedi verbale della riunione della CRF del 14.10.2021, disponibile al link: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-ottobre-2021-approvato.pdf). Tale decisione ne ha limitato le indicazioni terapeutiche approvate e negoziate e l'utilizzo nell'ambito della Nota 51.

Con l'aggiornamento del 31 maggio 2023 della Nota 51 è stata, inoltre, inclusa l'associazione precostituita tra un antagonista del GnRH somministrabile per via orale (relugolix) ed un estro-progestinico (estradiolo emidrato/noretisterone acetato) a dose fissa per il "trattamento fino ad un massimo di 24 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l'opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale. La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica". Secondo quanto riportato in RCP l'associazione precostituita di relugolix/estradiolo/noretisterone va assunta una volta al giorno circa alla stessa ora, senza interruzioni. Quando la paziente entra in menopausa si deve considerare la sospensione, in quanto è noto che i fibromi uterini regrediscono con l'inizio della menopausa. E' controindicata l'assunzione concomitante di contraccettivi ormonali; dopo almeno un mese di assunzione alla posologia raccomandata in RCP, l'associazione precostituita fornisce una contraccezione adeguata. Metodi contraccettivi non ormonali devono essere utilizzati per almeno un mese dopo l'inizio del trattamento.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 345 "DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE. FARMACI ANTIVIRALI NELLA TERAPIA DEL COVID-19 NELL'ADULTO".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato il "Documento di indirizzo regionale. Farmaci antivirali nella terapia del COVID-19 nell'adulto" (Documento PTR n. 345*), elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale. Tale Documento supera il "Documento di indirizzo. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto. Anticorpi monoclonali nella profilassi del COVID-19" (Documento PTR n. 332) e si propone di:

- definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo degli antivirali attualmente disponibili (remdesivir e nirmatrelvir/ritonavir) sia per la terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato a rischio di evoluzione verso una forma grave, sia per le forme gravi che hanno richiesto il ricovero;
- commentare in modo critico i fattori di rischio per l'evoluzione verso una forma grave individuati all'inizio della pandemia al fine di adeguarli al contesto epidemiologico attuale;
- individuare i pazienti che attualmente possono trarre un reale vantaggio clinico dal trattamento precoce con antivirali;
- affrontare il problema degli usi off label di entrambi gli antivirali in specifici set ad alto rischio, nel contesto ospedaliero.

Una volta terminata la fase emergenziale e dopo una proroga della fornitura attraverso la Struttura Commissariale dovuta a motivi organizzativi, entrambi gli antivirali sono stati negoziati da AIFA al fine della rimborsabilità SSN. Per remdesivir la negoziazione si è conclusa ed il farmaco è stato inserito nel Prontuario Terapeutico Nazionale e Regionale. La spesa per l'acquisto ricade quindi all'interno della quota di fondo sanitario nazionale dedicata alla Regione Emilia-Romagna ed in particolare al capitolo della spesa ospedaliera (che include anche la distribuzione diretta o per conto). Per quanto riguarda nirmatrelvir/ritonavir, la negoziazione è in corso e se ne attende l'esito a breve³.

³ La Determina relativa alla negoziazione di nirmatrelvir/ritonavir è stata pubblicata nella G.U. n. 296 del 20.12.2023.

Stante la fase attuale della pandemia da SARSCoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale, la CRF chiede che il Documento venga pubblicato immediatamente sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, e diffuso alle Aziende Sanitarie.

J06BA01 IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI – sc, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, infettivologo, ematologo, immunologo, neurologo).

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di Sindromi da immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti affetti da infezioni severe o ricorrenti, nei quali il trattamento antimicrobico è risultato inefficace e con comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF)* o livelli di IgG nel siero < di 4g/L”.

*PSFA = incapacità di aumentare di almeno 2 volte il titolo anticorpale di IgG in risposta agli antigeni polisaccaridici e polipeptidici dei vaccini pneumococcici”.

DECISIONE DELLA CRF

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

- le IgG per somministrazione sottocutanea sono già presenti in PTR;
- con la Determina 24 luglio 2023, pubblicata nella G.U. n. 177 del 31.07.2023, AIFA ha negoziato la rimborsabilità SSN della nuova indicazione terapeutica del farmaco Hizentra® (IgG umana normale) “terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di: sindromi da immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti affetti da infezioni severe o ricorrenti, nei quali il trattamento antimicrobico è risultato inefficace in presenza di una comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF)⁴ o livelli di IgG nel siero < 4g/L” e rinegoziato le indicazioni già precedentemente rimborsate di tale farmaco. Hizentra® è classificato per tali indicazioni in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti: internista, infettivologo, ematologo, immunologo e neurologo);
- tutte le immunoglobuline sono attualmente in fase di revisione delle condizioni negoziali, a seguito dello stato di carenza verificatosi a livello mondiale in seguito alla emergenza determinata dalla pandemia da COVID-19;
- tale carenza riveste particolare criticità in quanto negli ultimi anni si è assistito, a livello globale così come in Italia e nella nostra Regione, ad un incremento progressivo nell'uso delle immunoglobuline in parte legato all'approvazione di nuove indicazioni d'uso delle IgG, ma anche dal sempre più esteso utilizzo off-label;
- nel 2022, in occasione della carenza di IgG, AIFA ha prodotto insieme al Centro Nazionale Sangue (CNS) un Documento di indirizzo per l'uso delle immunoglobuline in condizioni di carenza (disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Uso_immunoglobuline_umane_condizioni_carenza_02_22.pdf), con lo scopo di fornire criteri obiettivi per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IgG in contesti di carenza, in modo da assicurarne la disponibilità prioritaria a quei pazienti per i quali questi farmaci non siano facilmente sostituibili, al fine di garantire la necessaria continuità terapeutica;

ritiene che sarebbe necessario, una volta ultimata la rinegoziazione presso AIFA, rivalutare, in collaborazione con il Centro trasfusionale regionale l'utilizzo di tutte le IgG presenti nel PTR Regionale anche al fine di garantirne un uso equo e appropriato.

Decide, pertanto, di inserire l'estensione di indicazioni della IgG umana normale Hizentra® per uso sottocutaneo in PTR. La CRF, inoltre, tenuto conto delle considerazioni sopra riportate chiede che l'Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi medici avvii in accordo con il Centro trasfusionale regionale il monitoraggio dell'uso delle IgG.

⁴ PSFA = incapacità di aumentare di almeno 2 volte il titolo anticorpale di IgG in risposta agli antigeni polisaccaridici e polipeptidici dei vaccini pneumococcici.

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST), IN STADIO AVANZATO
INSERIMENTO IN PTR DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL PANEL GREFO RELATIVAMENTE AL FARMACO RIPRETINIB (ATC L01EX19).
DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ripretinib per il “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” ha approvato la raccomandazione su ripretinib formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Il farmaco, innovativo, era stato precedentemente inserito in PTR nella riunione del 12 ottobre 2023 (Determina n. 47 del 04/01/2024).

Ripretinib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo), la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU n. 216 del 15 settembre 2023).

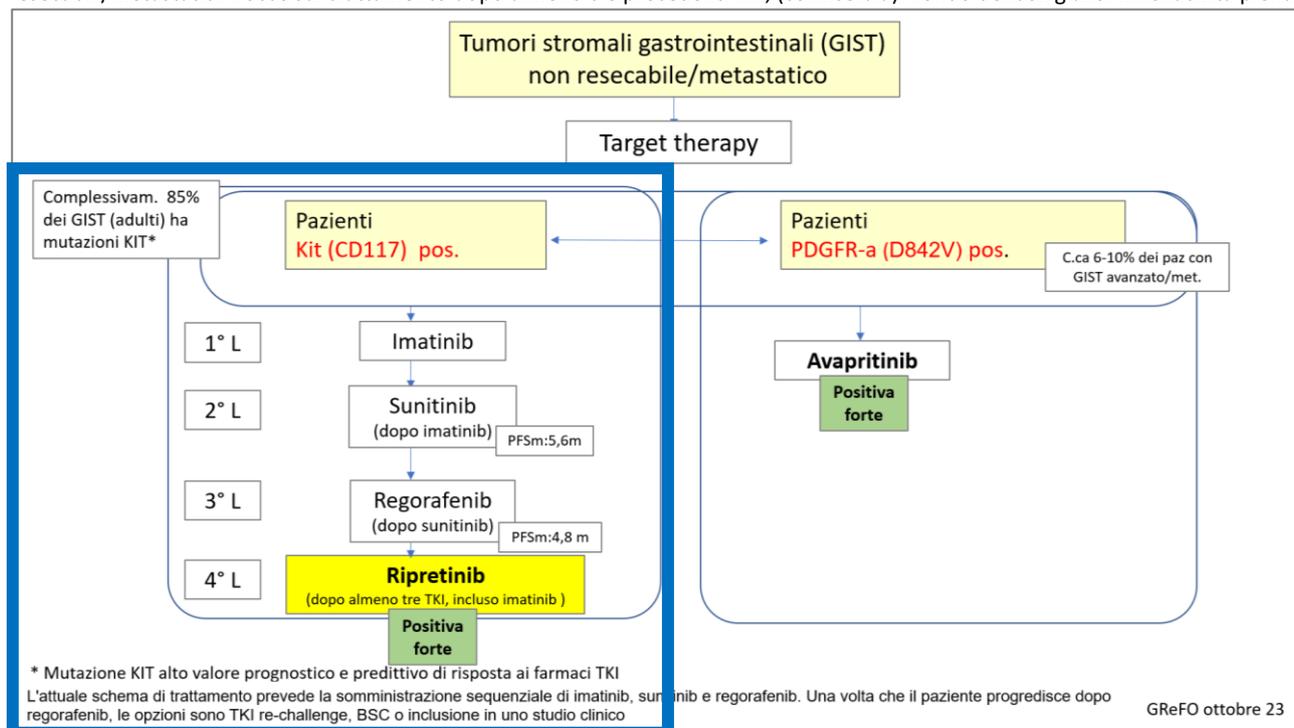
Al farmaco è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/55_QINLOCK_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: ripretinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST), in stadio avanzato, che hanno ricevuto un trattamento precedente con **tre o più inibitori della chinasi**, incluso **imatinib, ripretinib** deve essere utilizzato”.

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori stromali gastrointestinali non resecabili/metastatici- Focus sul trattamento dopo almeno tre precedenti TKI, (cornice blu). Fondo del box giallo: innovatività piena.



TUMORE DELLA MAMMELLA HER2 POSITIVO LOCALMENTE AVANZATO, INFIAMMATORIO O ALLO STADIO INIZIALE AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA- STADIO NEOADIUVANTE**L01FD02 PERTUZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.****INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel:trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva”.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pertuzumab in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il “trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della indicazione del farmaco recentemente rimborsata (GU n. 262 del 09.11.2023), in attesa della formulazione delle raccomandazioni d’uso da parte del gruppo GReFO. Il panel GReFO ha espresso l’importanza di avere a disposizione, a carico SSN, pertuzumab nel setting neoadiuvante attraverso una richiesta inoltrata ad AIFA di rivalutazione della rimborsabilità (Nota inviata ad AIFA a luglio 2022, Prot. 29/07/2022.0700096.U).

Pertuzumab è stato classificato in classe H-OSP (la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Alla luce della recente rimborsabilità di pertuzumab in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il “trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva” avvenuta con GU n. 262 del 9/11/2023, la CRF ha condiviso le osservazioni del Gruppo GReFO inviate ad AIFA, per chiedere la rivalutazione della rimborsabilità ed ha inserito in PTR l’estensione di indicazione di pertuzumab.

Tali osservazioni hanno valorizzato, sulla base delle più recenti evidenze, l’importanza della risposta patologica completa (pCR) come criterio per la scelta della terapia post-operatoria, al fine di ottimizzare la strategia terapeutica tra i vari setting e tenendo conto anche del possibile risvolto positivo in termini di ottimizzazione delle risorse impiegate.

I risultati ottenuti dallo studio NEO-sphere ad un follow-up di 5 anni⁵, hanno infatti mostrato un vantaggio in termini di pCR pari al 16,8% a favore del gruppo pertuzumab+trastuzumab+docetaxel (pCR: 45,8%) rispetto a trastuzumab+docetaxel (pCR: 29%). L’entità dell’effetto in termini di tasso di PFS ottenuto con il doppio blocco anti HER2 nel setting neoadiuvante è stato del 5% a 5 anni (PFS nel gruppo P+T+D: 86% vs T+D:81%), simile a quello dimostrato nel setting adiuvante (Aphinity⁶). Il vantaggio a favore dell’utilizzo del doppio blocco anti HER2 anche nella fase neoadiuvante è confermato da una meta-analisi del 2012⁷, che ha compreso circa 2.000 pazienti con malattia HER2-positiva trattate con terapia neoadiuvante, in cui l’aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia neoadiuvante (NACT) ha incrementato il tasso di pCR dal 23% (se recettori ormonali positivi) al 40% (se recettori ormonali negativi). Nella stessa metanalisi si può osservare che queste percentuali di pCR sono aumentate fino al 50-84% quando è stato associato anche il pertuzumab⁸.

Il Panel, alla luce delle evidenze disponibili, ha concordato che una popolazione HER2-positiva “ad alto rischio” dovrebbe essere trattata con una terapia neoadiuvante che preveda il doppio blocco anti-HER-2, al fine di avere una probabilità più elevata di raggiungere una pCR.

⁵ 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Gianni L. et al. *Lancet Oncol* 2016.

⁶ Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years’ Follow-Up. Piccart M. et al. *J Clin Oncol* 2021.

⁷ Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G *Lancet*. 2014 Jul;384(9938):164-72. Epub 2014 Feb 14.

⁸ Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2- positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hogeia A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C, FeDeriCa study group *Lancet Oncol*. 2021;22(1):85. Epub 2020 Dec 21.

Il Panel ha sottolineato, infine, che il regime di terapia neoadiuvante che include il pertuzumab non risulta più costoso di quello con il solo trastuzumab, in quanto consentono di limitare l'utilizzo di farmaci più costosi (in particolare trastuzumab emtansine) nel post-operatorio.

TUMORE SQUAMOCELLULARE DELL'ESOFAGO AVANZATO NON RESECABILE O METASTATICO, CON ESPRESSIONE TUMORALE DI PD-L1 \geq 1%

L01FF01 NIVOLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 \geq 1%".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino per il "trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 \geq 1%" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di nivolumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Alla nuova indicazione di nivolumab 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: [49 OPDIVO Scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#).

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

Trattamento: nivolumab in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con **carcinoma squamocellulare dell'esofago** avanzato non resecabile o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 \geq 1%, **nivolumab in associazione a chemioterapia** a base di fluoropirimidina e platino, in prima linea di terapia, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

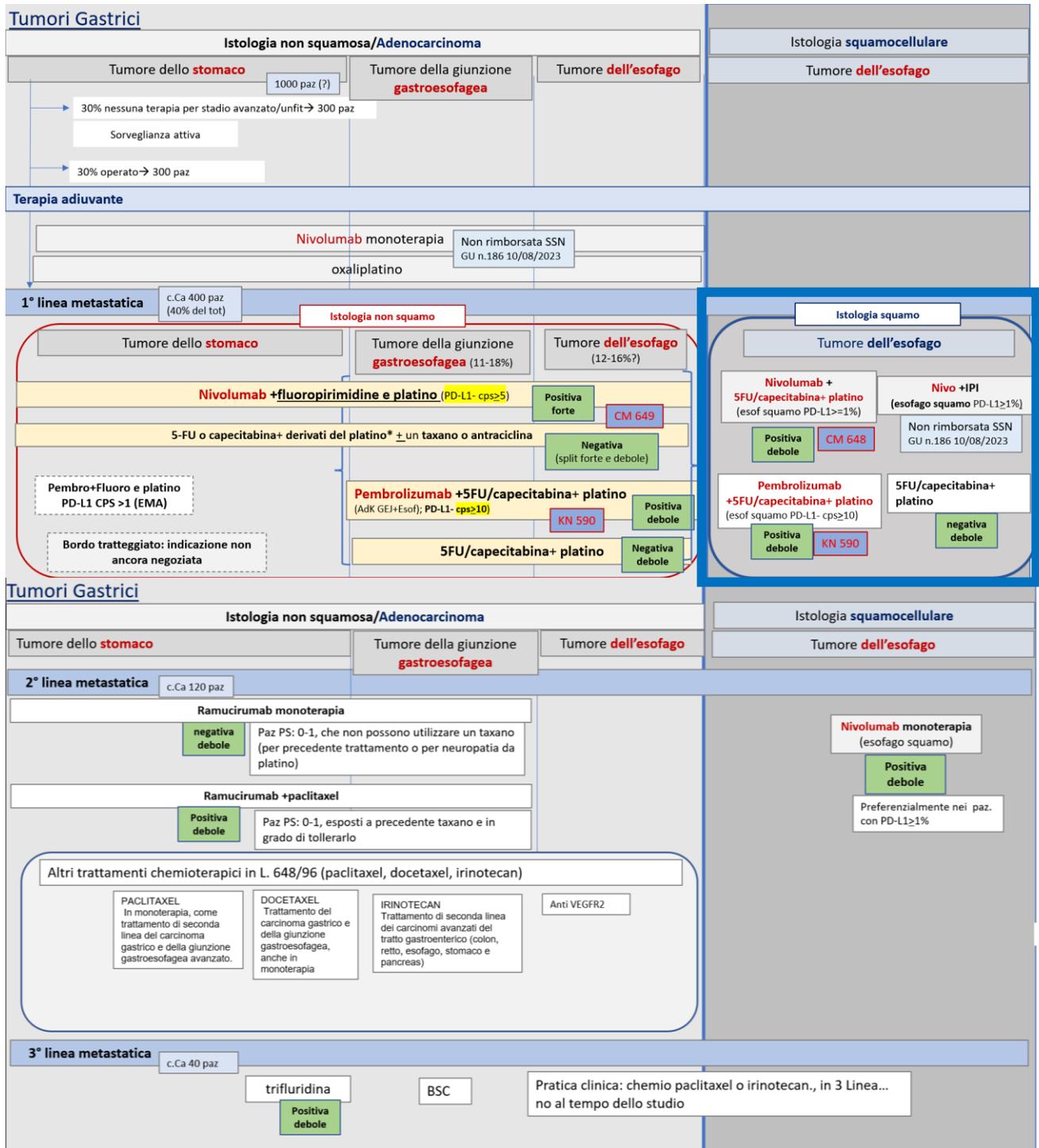
Trattamento: chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con **carcinoma squamocellulare dell'esofago** avanzato non resecabile o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 \geq 1%, **la chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino non dovrebbe essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).**"

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

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori gastroesofagei. Focus sui trattamenti di 1° linea per il tumore squamocellulare dell'esofago avanzato non resecabile o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$ (cornice blu). [bordo tratteggiato: indicazione non ancora negoziata]



L04AF03 UPADACITINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: dermatologo, gastroenterologo, internista), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di upadacitinib nel “trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico”. Il farmaco è rimborsato in classe H RNRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (gastroenterologo, internista) con Scheda di prescrizione cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (GU n. 164 del 15 luglio 2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si riporta di seguito il testo delle raccomandazioni approvate.

Quesito 5

**Qual è il posto in terapia degli inibitori della JANUS KINASI (JAKi)?
Quali i dati di sicurezza?**

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro dopo un'analisi della letteratura disponibile è concorde nel ritenere che:

- **fra i JAKi (filgotinib, tofacitinib e upadacitinib)** disponibili, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro, nei pazienti con CU attiva;
- sulla base dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (vedi scheda di prescrizione cartacea) il ricorso a filgotinib o tofacitinib o upadacitinib deve essere considerato **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), **in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), dopo il **fallimento* di almeno 1 anti TNFα e in presenza di almeno una delle seguenti condizioni cliniche:**
 - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
 - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può comunque prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, **filgotinib, tofacitinib e upadacitinib nei pazienti adulti che presentano i seguenti fattori di rischio pubblicati da EMA:**

- età ≥65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, **solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate** (terapia convenzionale, anti-TNFα, inibitori delle interleuchine, inibitore delle integrine) **ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore**. Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **anche nell'ambito di questa classe**, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

In caso di mancata risposta ad un JAKi non sono attualmente disponibili dati sufficienti a favore o contro lo switch ad un altro farmaco della stessa classe.

* 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.

N07BC05 LEVOMETADONE – os, C OSP, TABELLA DEI MEDICINALI SEZIONE A DI CUI AL DPR 309/90 E SUCCESSIVE MODIFICHE ED INTEGRAZIONI.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di levometadone per l’uso come “terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale”, nelle persone che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- prolungamento congenito del tratto QTc all’ECG⁹ eseguito prima di iniziare il trattamento;
- assunzione concomitante di farmaci/sostanze con effetti sulla conduzione cardiaca (per il periodo in cui tali condizioni sono presenti);
- alterazioni dell’equilibrio elettrolitico come ad es. persone con disturbi del comportamento alimentare - DCA - (per il periodo in cui tali alterazioni sono presenti);
- continuità terapeutica nei pazienti in mantenimento con levometadone in mobilità da altre Regioni.

Tale decisione è assunta sulla base delle seguenti considerazioni:

- la valutazione di levometadone ai fini dell’inserimento in PTR è avvenuta su richiesta del Coordinamento dei Direttori dei SerDP della Regione Emilia-Romagna che hanno proposto di individuare i setting sopra esposti ai fini di avere a disposizione per tale tipologia di pazienti (a maggior rischio di aritmie correlate al prolungamento del tratto QTc potenzialmente fatali), l’isomero del metadone in quanto sembra presentare rispetto al metadone racemo, un minor rischio di indurre tale prolungamento;
- il presupposto biochimico si basa sull’osservazione che il levometadone (enantiomero R del metadone) presenta una attività sui recettori mu (da cui dipende l’effetto terapeutico), con una potenza pari a due volte circa quella del racemo, ma una attività molto meno pronunciata di blocco dei canali hERG (human ether-a-go-go-related gene) rispetto all’enantiomero S. I canali hERG sono canali del potassio voltaggio-dipendenti responsabili della corrente ripolarizzante cardiaca;
- levometadone è disponibile in commercio come sciroppo e compresse. Mentre l’RCP della specialità in sciroppo, già negoziata e collocata in fascia C OSP non fa riferimento ad un minor rischio di effetti cardiaci con levometadone, l’RCP della specialità in compresse (Agovadin[®]), più recente e per la quale risulta attualmente in corso la negoziazione della rimborsabilità presso l’Agenzia Italiana del Farmaco, fa riferimento ad un “minor rischio” di effetti cardiaci rispetto a metadone ed in particolare al paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche riporta che “Studi clinici su 39 pazienti hanno mostrato una riduzione dell’intervallo QTc corretto quando si passa dal metadone al levometadone e indicano un migliore profilo di sicurezza cardiologica per il levometadone. Gli studi sui metabolizzatori lenti del CYP2B6 indicano che il rischio di prolungamento dell’intervallo QTc in questi pazienti può essere aumentato dalla degradazione ritardata dell’enantiomero (S) contenuto nel metadone racemo”;
- la «QTDrugs List», presente sull’affidabile sito CredibleMeds.org dell’Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (<https://www.crediblemeds.org/>)¹⁰, classifica il metadone come farmaco con “rischio noto di prolungamento del QTc e di torsione di punta” ed il levometadone come farmaco che “può causare un prolungamento del QTc, ma per il quale allo stato attuale non vi sono evidenze di un rischio di torsione di punta quando impiegato secondo quanto raccomandato”.

⁹ Tra le varie formule applicabili per calcolare il valore del QTc, una delle maggiormente utilizzate è quella di Bazett. Vengono considerati nella norma valori entro 460-470 nell’uomo e 470-480 ms nella donna. Valori >500 ms si associano ad un rischio elevato di aritmie potenzialmente fatali.

¹⁰ L’Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (Università dell’Arizona), noto come AZCERT, ha sviluppato il sito web CredibleMeds.org (<https://www.crediblemeds.org/>) che include la «QTDrugs List», un elenco di oltre 200 farmaci classificati in 3 categorie di rischio in base alla loro associazione con il prolungamento dell’intervallo QT e le torsioni di punta (TdP). Il sito è diventato la principale e più affidabile fonte di informazioni nel suo genere per pazienti, operatori sanitari e ricercatori.

La CRF decide, inoltre, di effettuare un primo monitoraggio dell'uso del farmaco, a 12 mesi dall'inserimento in PTR, al fine di valutarne l'appropriatezza prescrittiva.

N07XX18 VUTRISIRAN – sc, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri individuati dalle Regioni o specialisti: internista, neurologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vutrisiran esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per il “trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.” Vutrisiran è classificato in H RNRL su prescrizione di Centri specialistici individuati dalle regioni e specialisti (internista, neurologo). Come da prassi consolidata per patisiran ed inotersen, la prescrizione di vutrisiran deve avvenire da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR), individuati nell'ambito della Rete dei Centri per le malattie rare della regione Emilia-Romagna, mediante la compilazione del Registro web-based AIFA (GU n. 192 del 18.08.2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR) è una malattia genetica rara, progressiva, multisistemica, autosomica dominante, causata da mutazioni (oltre 100) a carico del gene che codifica per la TTR. La transtiretina, nella forma di tetramero, viene prodotta principalmente dagli epatociti con funzione di trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo. Le mutazioni del gene rendono instabile il tetramero di transtiretina che tende a disaggregarsi in monomeri e dimeri con la formazione di fibrille di amiloide che si depositano nei tessuti (principalmente sistema nervoso periferico e autonomico, ma anche tessuto cardiaco ed intestinale) determinando disfunzioni d'organo.

Le diverse mutazioni del gene TTR danno origine a quadri clinici anche molto diversi, in termini di manifestazioni prevalenti, età di esordio e velocità di progressione della malattia.

L'hATTR si presenta con quadri fenotipici differenti a seconda delle mutazioni coinvolte:

- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente neurologico (Familial amyloidotic polyneuropathy-FAP) - mutazione Val30Met (early o late onset);
- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente cardiologico (Familial Amyloidotic Cardiomyopathy -FAC) - mutazioni T60A, L111M, I68L e V122I.

Il trattamento richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, cardiologo, gastroenterologo) considerato che si tratta di una malattia sistemica, con coinvolgimento di più organi/apparati.

In molti pazienti la malattia non viene diagnosticata fino a quando le anomalie sensomotoria e autonoma iniziano a compromettere la deambulazione e la neuropatia è già di grado moderato.

L'aspettativa di vita per questi pazienti è di 3-15 anni dall'insorgenza dei sintomi e dipende dal tipo di mutazione e dal quadro clinico (la sopravvivenza in media è di circa 5 anni).

L'esordio, in età adulta (in genere dopo i 40 anni), le conferisce una elevata probabilità di trasmissione e sono presenti zone endemiche in Portogallo, Francia, Svezia, UK e in Italia (Sicilia, Lazio, Puglia, Piemonte, Emilia-Romagna). La prevalenza stimata è di 1:100.000 abitanti.

Attualmente i farmaci disponibili e rimborsati SSN per il trattamento di questa malattia sono:

- tafamidis (Vyndaquel® 20 mg cpr/die) con indicazione “nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica”. Classe H RRL (internista neurologo, cardiologo - registro di monitoraggio web-based AIFA);
- patisiran (Onpattro® 10 mg polv x infusione EV) - con indicazione “trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2”. Classe H RNRL (internista neurologo registro web-based AIFA)

- inotersen (Tegsedi® SC 4sir 189 mg/ml flac da 1,5ml) -Trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2. Classe H RNRL (internista, neurologo - registro web-based AIFA)

Ulteriore opzione è rappresentata dal trapianto di fegato (OLT) che di fatto elimina la TTR mutata dalla circolazione ma non influenza la produzione epatica di TTR wild type, che continua a essere prodotta dal fegato trapiantato. L'OLT è efficace solo nel rallentare la progressione della malattia nei pazienti con esordio precoce (circa un terzo), specialmente in quelli con mutazione V30M e durata della malattia breve prima del trapianto. Di conseguenza, quasi i due terzi dei pazienti con amiloidosi da hATTR non sono elegibili al trapianto.

Patisiran e vutrisiran sono commercializzati entrambi dalla Alnylam; rispetto a patisiran, vutrisiran rappresenta un avanzamento tecnologico poiché sembra presentare una maggiore stabilità metabolica a fronte della stessa attività intrinseca e può essere somministrato per via sottocutanea. I due farmaci hanno uguale meccanismo d'azione in quanto entrambi sono acidi ribonucleici a doppio filamento (siRNA) che riconoscono specificamente una sequenza geneticamente conservata non tradotta dell'intero mRNA di TTR mutante e wild-type, ne provocano la degradazione catalitica nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della TTR. Differiscono per il rilascio del siRNA nel fegato in quanto in patisiran il siRNA è inglobato in nanoparticelle lipidiche e viene somministrato ogni 3 settimane per via endovenosa alla dose di 300 mcg/kg preceduta da una premedicazione con antistaminici (antiH1 e antiH2) e steroidi per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'infusione; in vutrisiran il siRNA è coniugato attraverso un legame covalente a residui di N-acetilgalattosamina (GalNAc) e prevede la somministrazione per via sottocutanea di 25 mg ogni 3 mesi. E', inoltre, prevedibile che sul medio-lungo termine avvenga la completa sostituzione di patisiran con vutrisiran e la conseguente eliminazione di patisiran dal commercio.

S01LA09 FARICIMAB – ivtr, H/NOTA AIFA 98 OSP, SCHEDA MULTIFARMACO WEB BASED AIFA PER LA PRESCRIZIONE DEGLI ANTI-VEGF INTRAVITREALI.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti con:

- **degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (Neovascular AgeRelated Macular Degeneration, nAMD);**
- **compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (Diabetic Macular Oedema (DME))”.**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per faricimab per il “trattamento di pazienti adulti con:

- **degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (Neovascular Age-Related Macular Degeneration, nAMD);**
- **compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (Diabetic Macular Oedema (DME))”**

ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR. Faricimab è classificato in classe H OSP. La prescrizione nel rispetto dei criteri di appropriatezza definiti dalla Nota AIFA 98, deve avvenire attraverso il Registro web based AIFA multifarmaco per gli antiVEGF intravitreali, da parte degli specialisti oculisti già abilitati alla prescrizione degli anti VEGF che operano presso le Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Faricimab è un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico costituito da una IgG1 che agisce inibendo due distinte vie coinvolte nei processi patologici alla base della maculopatia umida e correlata al diabete. In particolare, gli effetti sono mediati dalla neutralizzazione sia dell'angiopoietina 2 (Ang-2) e del fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A).

Ang-2 provoca instabilità vascolare favorendo la destabilizzazione endoteliale, la perdita di periciti e l'angiogenesi patologica, con conseguente potenziamento della perdita (leakage) vascolare e dell'infiammazione. Inoltre, Ang-2 sensibilizza i vasi sanguigni all'attività di VEGF-A, causando una ulteriore destabilizzazione vascolare. Ang-2 e VEGF-A aumentano in modo sinergico la permeabilità vascolare e stimolano la neovascolarizzazione.

Attraverso la duplice inibizione di Ang-2 e VEGF-A, faricimab riduce la permeabilità vascolare e l'infiammazione, inibisce l'angiogenesi patologica e ripristina la stabilità vascolare.

In base alla posologia riportata in RCP, il farmaco deve essere somministrato alla dose di 6 mg (0,05 ml di soluzione) per via intravitreale (ivtr) ogni 4 settimane (una volta al mese) per le prime 4 dosi, successivamente:

- a. nella nAMD: è prevista la valutazione dell'attività della malattia basata sugli esiti anatomici e/o visivi a 20 e/o 24 settimane dall'inizio del trattamento e
 - >nei pazienti senza attività di malattia: la terapia prosegue con una iniezione ogni 16 settimane;
 - >nei pazienti CON attività di malattia: la terapia prosegue con una iniezione ogni 8 o 12 settimane.
- b. nella DME: sulla base della valutazione clinica degli esiti anatomici e/o visivi del paziente, è previsto che l'intervallo di somministrazione possa essere esteso fino a ogni 16 settimane (4 mesi), con incrementi fino a 4 settimane.

Come gli altri antiVEGF per uso intravitreale, faricimab è incluso in Nota AIFA 98, che ne definisce le modalità di prescrizione, somministrazione ed utilizzo a carico del SSN.

I documenti PTR n. 344 e 345* 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/>)*