

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 10470 del 03/06/2021 BOLOGNA

Proposta: DPG/2021/10604 del 28/05/2021

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO APRILE 2021 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Valentina Solfrini

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. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;
- n. 22770 del 18/12/2020 "Proroga della Commissione Regionale del Farmaco fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da COVID-19";
- n. 1896 del 04/02/2019 "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 o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 7846 del 30/04/2021, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 11 marzo 2021; 2020;
- il 15 aprile 2021 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- 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 (<http://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 deliberazione di Giunta Regionale n. 83/2020: "Approvazione Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della trasparenza 2020-2022", ed in particolare l'allegato D "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.ii;

- 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. 1059 del 3 luglio 2018 "Approvazione degli incarichi dirigenziali rinnovati e conferiti nell'ambito delle direzioni generali, agenzie, e istituti e nomina del Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza (RPCT), del Responsabile dell'anagrafe per la stazione appaltante (Rasa) e del Responsabile della protezione dei dati (DPO);

Richiamate:

- la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20202 del 13/11/2020 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

- la determinazione del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale n. 20945 del 21 novembre 2020 di "Nomina dei responsabili del procedimento del Servizio Assistenza Territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della L. 241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della L.R.32/1993";

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

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 delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Fabia Franchi

ALLEGATO A

DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 15 APRILE 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

MODIFICA AL PIANO TERAPEUTICO INFORMATIZZATO SOLE DI TICAGRELOR COMPRESSE 60 MG.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ritiene di rimuovere il blocco prescrittivo attualmente presente nei Piani terapeutici SOLE di ticagrelor 60 mg al fine di consentire le prescrizioni oltre il 3° anno di trattamento, tenuto conto del fatto che:

- il Piano terapeutico cartaceo AIFA non prevede tale blocco prescrittivo,
- vi possono essere casi in cui il clinico ritiene di proseguire il trattamento dopo aver valutato il rischio emorragico e trombotico del paziente, al termine del 3° anno di trattamento.

La decisione se proseguire o meno il trattamento dovrà essere assunta sulla base delle condizioni cliniche del singolo paziente.

La Commissione ritiene comunque utile programmare in una delle prossime riunioni il monitoraggio dei trattamenti con ticagrelor 60 mg effettuati nel periodo 2017-2021.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Segreteria scientifica ha informato la CRF che è stata segnalata una criticità riguardo alla impossibilità dei clinici di rinnovare il Piano terapeutico SOLE di ticagrelor 60 mg oltre il 3° anno.

L'impostazione in tal senso del Piano SOLE del farmaco era stata decisa in accordo con il Gruppo di lavoro sul trattamento delle SCA alla luce del fatto che non erano disponibili prove di efficacia e sicurezza per la prosecuzione della terapia antiaggregante con ticagrelor 60 mg oltre il 3° anno.

Non sono attualmente disponibili dati ulteriori derivanti da studi clinici né a favore né contro il prolungamento del trattamento oltre il 3° anno.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 326 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI RIVAROXABAN (CPR DA 2,5 MG) + ASA PER LA PREVENZIONE DI EVENTI ATERTROMBOTICI IN PAZIENTI ADULTI CON ARTERIOPATIA PERIFERICA (PAD) SINTOMATICA".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF tenuto conto della richiesta delle Aziende sanitarie di esprimersi rispetto alla possibilità di individuare diabetologi e neurologi tra gli specialisti territoriali che operano in regime SSR come prescrittori di rivaroxaban 2,5 mg in associazione con ASA nei pazienti con PAD ha espresso le seguenti considerazioni:

- la PAD ricomprende come già definito anche nel Piano terapeutico AIFA e nel Piano terapeutico regionale da esso derivato le arteriopatie dell'arto inferiore e della carotide;
- gli specialisti diabetologi nell'ambito delle attività di cura e follow up dei pazienti diabetici si occupano della gestione del "piede diabetico" e più in generale delle patologie vascolari dell'arto inferiore, una complicanza frequente del diabete mellito;
- la stenosi carotidea rappresenta un fattore di rischio per stroke ischemico, in tale ottica pertanto è possibile la presa in carico dei pazienti con tale condizione da parte dello specialista neurologo.

Di conseguenza la CRF ha espresso parere favorevole ad inserire entrambi gli specialisti territoriali tra i prescrittori di rivaroxaban nella PAD sintomatica ed ha modificato di conseguenza il Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 326*).

Per quanto riguarda, invece, la dizione "Centri ospedalieri" si intende che tutti gli specialisti che operano nei Centri ospedalieri possono prescrivere il farmaco per il trattamento della PAD sintomatica.

J01DH52 MEROPENEM/VABORBACTAM - ev, H OSP, prescrivibilità riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO), Scheda di prescrizione AIFA cartacea. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- infezione del tratto urinario complicata (cUTI), compresa pielonefrite
- infezione intra-addominale complicata (cIAI)
- polmonite nosocomiale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione (VAP).

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione o in sospetta associazione con una qualsiasi delle infezioni sopra elencate.

E' inoltre indicato per il trattamento di infezioni dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate.

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici”.

INDICAZIONI RIMBORSATE SSN: “trattamento di pazienti adulti con accertate o sospette gravi infezioni sostenute da Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE):

- infezione accertata del tratto urinario complicata (cUTI), compresa pielonefrite
- infezione accertata o sospetta intra-addominale complicata (cIAI)
- polmonite nosocomiale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione (VAP) accertata o sospetta
- batteriemia che si verifica in associazione o in sospetta associazione con una qualsiasi delle infezioni sopra elencate.

Trattamento di infezioni accertate dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per meropenem/vaborbactam per l'uso nel trattamento di pazienti adulti con:

- infezioni gravi accertate o sospette sostenute da enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi (CRE):
 - infezioni complicate accertate del tratto urinario (cUTI), compresa la pielonefrite acuta
 - infezioni intraddominali complicate (cIAI) accertate o sospette
 - polmonite nosocomiale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) accertata o sospetta
 - batteriemia che si verifica in associazione o in sospetta associazione a tali infezioni.
- per il trattamento di infezioni accertate dovute a microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate.

ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'associazione di meropenem con l'inibitore delle beta-lattamasi vaborbactam, recentemente negoziata da AIFA per le indicazioni terapeutiche sopra riportate. Il farmaco è classificato in classe H OSP con Scheda di prescrizione AIFA cartacea da compilarsi da parte dello specialista infettivologo o, in sua assenza, da specialista con competenza infettivologica individuato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) ed ha ottenuto l'attribuzione dell'innovatività condizionata.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le infezioni da microrganismi resistenti rappresentano la prima causa di fallimento della terapia antibiotica in ambito ospedaliero. Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi principi attivi con lo scopo di bypassare i meccanismi alla base delle resistenze e ripristinare quindi l'efficacia della terapia antibiotica.

Vaborbactam è un inibitore delle beta-lattamasi appartenente alla nuova categoria dei boronati ciclici. E' disponibile in associazione preconstituita con il principio attivo meropenem.

L'associazione è attiva sugli ESBL e sulle KPC mentre presenta una attività parziale sulle AmpC beta-lattamasi e non è attiva sulle metallo-beta-lattamasi, sulle oxacillinasi e sui ceppi di *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multi resistenti:

Spettro di attività in vitro dei nuovi antibiotici attivi contro i batteri Gram-negativi e relativo status autorizzativo									
	Beta lattamasi					Multi drug resistant pseudo monas aeruginosa	Multi drug resistant acinetobacter baumain	Status regolatorio	Pato-gen based
	Carbapenemasi inib A		CI B	CI C	CI D				
	ESBL	Klebsiella pneumo niae Carbapen e-masi	metallo beta lattamasi	Amp C	OXAcillina si				
Beta lattamico+ inibitore di beta lattamasi (BLBLI)									
Meropenem/ Vaborbactam Vaborem Riserve list	+	+	.	+/-	-	-	-		SI

adattato da The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use

Secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, il farmaco è incluso nella "Reserve list" ovvero nella lista degli antibiotici/classi di antibiotici da impiegare per il trattamento delle infezioni, confermate o sospette, da microrganismi multi resistenti, con l'obiettivo di preservarne l'efficacia evitandone un utilizzo diffuso su base empirica.

L04AA44 UPADACITINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: reumatologo, internista).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Artrite reumatoide: trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Upadacitinib può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, nelle more dell'aggiornamento del documento regionale n. 203, approva la modifica della raccomandazione n. 5 che riguarda i "Criteri di scelta fra i farmaci biologici (bDMARDs) e gli inibitori della Janus Kinasi (tsDMARDs)", concordata con il Gruppo di Lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci Biotecnologici in Reumatologia come di seguito riportato.

Quesito 5 Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs? Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 3*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

▪ **adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab ed i loro biosimilari** siano ugualmente efficaci e sicuri, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei tre studi in cui è stata formulata un'ipotesi superiorità, in un caso (CTZ + MTX vs ADA + MTX) questa non è stata raggiunta, mentre negli altri due casi tocilizumab e sarilumab in monoterapia si sono dimostrati superiori ad adalimumab in monoterapia (*vedi commento a pag 39 e pag. 40*). In un quarto studio abatacept + MTX ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA+ MTX,
- per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia,
- per tutti è dimostrata una riduzione della progressione del danno radiologico in particolare quando associati a MTX,
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
- adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.

▪ **tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib e upadacitinib) in associazione a MTX o in monoterapia** si sono dimostrati efficaci e sicuri nei pazienti arruolati negli RCT registrativi che hanno fallito il trattamento con csDMARDs. Data la recente commercializzazione sono opportune alcune considerazioni:

- l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata, per quanto riguarda l'efficacia, la progressione del danno radiologico e la sicurezza nel lungo termine;
- nei confronti testa a testa:
 - tofacitinib + MTX ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA + MTX (ACR₅₀ alla 24° sett.);
 - baricitinib + MTX ha dimostrato la non inferiorità e la superiorità vs ADA + MTX (ACR₂₀ alla 12° sett)
 - upadacitinib + MTX ha dimostrato la non inferiorità vs ADA + MTX (LDA e ACR₅₀, alla 14° sett. esito 2°); upadacitinib + csDMARD ha dimostrato la superiorità vs ABA + csDMARD (variazione DAS₂₈CPR alla 12° sett.)

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- * che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- * con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Il trattamento scelto **dovrebbe comunque essere sempre associato**, quando possibile, a csDMARD, preferenzialmente MTX o leflunomide

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili - esprime parere favorevole all'inserimento di upadacitinib in Prontuario Terapeutico Regionale come ulteriore opzione terapeutica per l'indicazione: *"trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato."* La posologia è di 15 mg/die; il farmaco è disponibile in compresse a rilascio prolungato. La classe di rimborsabilità è H e il regime di fornitura RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista).

M09AX09 ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC - ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di:

- pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure
- pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2".

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: "trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con peso fino a 13,5 kg:

- diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure
- diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a due copie del gene SMN2)".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di onasemnogene abeparvovec in PTR per l'uso nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio dei sintomi nei primi 6 mesi di vita, oppure in pazienti con diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2), indicazione rimborsata e per la quale AIFA ha riconosciuto al farmaco la innovatività per 12 mesi, rinnovabile ogni 12 mesi fino a 36 mesi in seguito a valutazione della CTS di AIFA. Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione è subordinata alla compilazione del relativo Registro web based AIFA. Le condizioni negoziate si applicano a livello nazionale anche ai pazienti già trattati applicando la L. 648.

In considerazione del fatto che:

- nella nostra regione sono già stati individuati Centri prescrittori per il trattamento della SMA 5q al momento dell'inserimento in PTR di nusinersen;
- in base alle indicazioni registrate e rimborsate SSN l'uso di onasemnogene abeparvovec è riservato alla popolazione pediatrica (con un peso compreso tra 2,6 e 13,5 kg);
- il trattamento consiste in un'unica somministrazione per infusione ev, che non verrà ripetuta nella vita del paziente;
- la negoziazione della rimborsabilità è abbinata ad un meccanismo di payment at result basato sulla risposta clinica valutata annualmente per i 4 anni successivi alla somministrazione e documentata dalla compilazione da parte del prescrittore delle "rivalutazioni" obbligatorie nel relativo Registro web based;

la CRF ritiene di confermare quali Centri prescrittori del farmaco quelli già individuati per il trattamento della SMA 5q in pazienti pediatrici e di non individuare, a differenza di quanto avvenuto per nusinersen, Centri somministratori.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia neuromuscolare, su base genetica, autosomica recessiva, rara, causata da una delezione/mutazione in omozigosi nel gene *SMN1* (survival motor neuron 1). L'incidenza globale stimata è di 8,5-10,3/100.000 nati vivi.

Nei pazienti con SMA la degenerazione dei motoneuroni del midollo spinale in assenza di quantità adeguate di proteina SMN funzionale, si traduce in una progressiva atrofia e debolezza muscolare, responsabile delle manifestazioni cliniche.

I pazienti affetti da SMA possono manifestare, tutti o in parte i seguenti segni/sintomi a seconda della gravità della malattia:

- compromissione delle capacità motorie
- ridotta capacità respiratoria
- notevoli difficoltà a masticare e deglutire
- scoliosi precoce, a rapida progressione

Il gene *SMN1* produce una proteina SMN funzionale, che ha effetti neurotrofici. Un secondo gene, *SMN2*, contribuisce alla formazione di una proteina SMN che per il 90% non è funzionale, a causa dell'esclusione dell'esone 7 dall'RNA messaggero (mRNA) che codifica per la proteina: *SMN2* differisce da *SMN1* per 5-11 nucleotidi; in particolare, la sostituzione da citosina a timina nell'esone 7 ne comporta uno splicing alternativo, con possibile esclusione dell'esone dall'mRNA.

Nei pazienti con SMA il gene *SMN1* è deletato o mutato e la proteina SMN viene prodotta solo dal gene *SMN2*. Il gene *SMN2* può essere presente in un numero variabile di copie (da 0 a 8 copie). Il numero di copie del gene è predittivo della gravità della SMA: i pazienti con più copie del gene producono maggiori quantità di proteina SMN funzionale e manifestano in genere forme meno gravi e più tardive.

La SMA 5q di tipo 1 si associa ad un numero di copie di *SMN2* fino a 2, rappresenta la forma più grave della malattia ed ha un'insorgenza molto precoce, in genere entro i 6 mesi di vita.

Onasemnogene abeparvovec è una terapia genica che sfrutta un vettore adenovirale (virus adeno-associato di tipo 9, AAV9, non replicante) per veicolare il gene *SMN1* ai motoneuroni. Il genoma veicolato dal vettore rimane all'interno del citoplasma senza integrarsi nel DNA cellulare ma sfruttando i meccanismi di trascrizione e trasduzione della cellula consente la produzione di proteina SMN funzionale.

Il farmaco viene somministrato attraverso una singola infusione ev alla posologia di $1,1 \times 10^{14}$ genomi vettoriali per kg di peso. Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta la posologia corrispondente a partire dai 2,6 kg e fino a 20 kg di peso; la rimborsabilità SSN è limitata ai pazienti che pesano fino a 13,5 kg. La somministrazione deve essere preceduta da una valutazione della presenza di anticorpi diretti contro il vettore adenovirale: nel caso di positività il farmaco non potrà essere somministrato.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 304 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO MEPOLIZUMAB".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento della Scheda di valutazione del farmaco mepolizumab (Documento PTR n. 304*), che include la valutazione dell'indicazione pediatrica del farmaco nel trattamento add on dell'asma grave eosinofilo.

S01XA18 CICLOSPORINA (emulsione oftalmica in contenitori monodose) - loc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista oftalmologo), PIANO TERAPEUTICO, PHT.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'emulsione oftalmica di ciclosporina allo 0,1% (in contenitore monodose) esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per il trattamento della cheratocongiuntivite Vernal (VKC) grave nei bambini al di sopra dei 4 anni e negli adolescenti.

Il farmaco, registrato mediante procedura centralizzata EMA come orfano mediante conditional approval, è stato classificato da AIFA in classe A, con prescrizione ripetibile limitativa da parte dei centri ospedalieri o degli specialisti oftalmologi attraverso un Piano terapeutico cartaceo generico, PHT.

In considerazione del fatto che la diagnosi di Vernal può essere effettuata sulla base di una normale visita oftalmologica la CRF non ritiene di individuare in modo puntuale i centri prescrittori del farmaco.

Ritiene, tuttavia, al fine del monitoraggio del suo utilizzo di:

- definire un Piano terapeutico regionale per la prescrizione;
- limitare l'erogazione alla sola Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La cheratocongiuntivite di Vernal (VKC) è un'inflammatione cronica su base allergica dell'occhio, che si localizza a livello della congiuntiva e della cornea.

È una malattia oculare rara (codice ORPHAnet:70476): la prevalenza stimata è di 5-10/10.000 soggetti.

La condizione è più diffusa nei climi caldi e colpisce più comunemente i ragazzi (in particolare maschi, con una frequenza 2-4 volte superiore alle femmine).

La sintomatologia esordisce entro i 10 anni di età (80% dei casi) e migliora durante l'adolescenza.

Un terzo dei pazienti presenta una storia familiare di allergie (principalmente atopia).

I segni caratteristici includono: arrossamento congiuntivale, ipertrofia papillare principalmente sulla congiuntiva tarsale superiore (aspetto di ciottoli), infiltrati limbari gelatinosi (punti di Horner-Trantas).

Si manifestano, inoltre: fotofobia, prurito, lacrimazione, secrezione di muco, sensazione di corpo estraneo, blefarospasmo e offuscamento della vista. I sintomi sono tipicamente bilaterali ma possono essere anche asimmetrici.

Sebbene la VKC generalmente scompaia con la pubertà, in alcuni casi la malattia può evolvere in età adulta con complicanze pericolose per la vista (es. cheratite e ulcere a scudo).

La diagnosi è essenzialmente clinica.

La ciclosporina topica viene da lungo tempo utilizzata sotto forma di collirio galenico per il trattamento della VKC grave.

I laboratori delle Aziende sanitarie della regione Emilia Romagna da molto tempo allestiscono colliri multidose a diverse concentrazioni (es. 0,05%, 0,5%, 1%, 1,25%) a partire dalla formulazione iniettabile di ciclosporina diluita in acqua p.p.i. o lacrime artificiali. I colliri galenici devono essere conservati in frigorifero e vengono mediamente somministrati due volte al giorno.

L'emulsione oftalmica allo 0,1% di ciclosporina in contenitori monodose rappresenta la prima specialità medicinale disponibile in commercio. E' stata autorizzata come farmaco orfano mediante procedura centralizzata ed il CHMP di EMA ha concesso un conditional approval, che prevede la conferma sulla base di un debito informativo definito che la Ditta titolare AIC si impegna a colmare secondo tempi prestabiliti.

AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità in classe A RRL per il trattamento della VKC grave nei bambini ed adolescenti a partire dai 4 anni di età.

I documenti PTR n. 304 e 326* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*