

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 3757 del 04/03/2021 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2021/3875 del 01/03/2021

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO GENNAIO 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. 1783 del 01/02/2021, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 17 dicembre 2020;
- il 28 gennaio 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 duecentocinquantatre 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 28 GENNAIO 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

**A16AB19 PEGVALIASE - sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura della malattie rare). È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili".**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pegvaliase come terapia enzimatica sostitutiva per il "trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili" ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR. La classe di rimborsabilità è H, il regime di fornitura è RRL con prescrizione da parte dei Centri per Malattie Rare. AIFA ha riconosciuto a pegvaliase il requisito di innovatività potenziale.

La CRF ritiene che la prescrizione del farmaco debba essere riservata ai Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della fenilchetonuria già individuati dal Servizio Assistenza Ospedaliera nell'ambito della Rete regionale malattie rare.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia rara autosomica recessiva caratterizzata da un deficit o una ridotta o assente funzionalità dell'enzima fenilalanina-idrossilasi (PAH) negli epatociti. L'enzima PAH catalizza la conversione dell'amminoacido essenziale fenilalanina (Phe) a tirosina e questa attività enzimatica è facilitata dal cofattore tetraidrobiopterina (BH4) (Kaufman et al. 1989). Se la malattia non viene trattata la Phe si accumula nel fegato e nel sangue causando iperfenilalaninemia (HPA). A causa del passaggio della barriera emato-encefalica la Phe determina una compromissione dello sviluppo cerebrale con manifestazioni di deficit intellettivo grave e irreversibile, convulsioni, deficit motori e disturbi comportamentali e di apprendimento.

La malattia è diagnosticata alla nascita e dal 1992 è stato introdotto uno screening neonatale obbligatorio per poter istituire da subito un regime dietetico molto restrittivo rispetto all'introduzione della Phe con gli alimenti, una terapia adeguata e prevenire le manifestazioni cliniche più gravi della malattia, considerato che è descritta una correlazione tra miglioramento della performance cognitiva e riduzione dei livelli di Phe nel corso della vita (van Wegber et al. 2017). Tuttavia, non tutti gli individui riescono a seguire la restrizione dietetica per tutta la vita e, anche quando la malattia è in buon controllo, persiste un elevato rischio in particolare per quanto riguarda i disturbi dell'umore (depressione e ansia) e i disordini neurocognitivi quali deficit dell'attenzione e delle funzioni esecutive, quali la pianificazione e la velocità di elaborazione. Inoltre il regime dietetico così restrittivo associato all'assunzione di alimenti aproteici e miscele di aminoacidi, vitamine e sali minerali protratti per tutta la vita conducono a deficit nutrizionali, alterato controllo metabolico, malattie dell'osso, aumento di fattori di rischio cardiovascolare.

Dati relativi ad uno screening neonatale effettuato in Europa nel 2004 riportano per l'Italia su circa 577.351 nati una prevalenza di 1 caso su 3.654 (Loeber GJ 2007).

La gravità nella PKU è variabile a seconda dell'entità del difetto enzimatico:

- PKU classica in caso di difetto enzimatico completo (livelli ematici di fenilalanina Phe >1200 µmol/L),
- PKU moderata (livelli di fenilalanina tra 900-1200 µmol/L),
- PKU lieve (livelli di fenilalanina 600-900 µmol/L)
- Iperfenilalaninemia (HPA) con livelli di fenilalanina plasmatica 360-600 µmol/L

Le concentrazioni ematiche di Phe negli individui sani sono di circa 60 ( $\pm$ 30)  $\mu$ mol/L.

L'unico farmaco fino ad oggi disponibile per il trattamento della PKU in presenza di attività residua dell'enzima è sapropterina (Kuvan®) analogo sintetico del co-fattore tetraidrobiopterina (BH4), autorizzato per il "trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento", rimborsabile SSN classe A-PHT regime di fornitura RRL e prescrizione da parte di specialisti dei Centri per malattie rare su Piano Terapeutico cartaceo.

Pegvaliase è un enzima, fenilalanina ammoniacica liasi PEGilato ricombinante (rAvPAL) derivato dal cianobatterio *Anabaena variabilis* espresso nell'*Escherichia coli* che converte la fenilalanina in ammoniaca e acido *trans*-cinnamico, prevalentemente eliminati attraverso il metabolismo epatico. Il peso molecolare di pegvaliase è di circa 1.000 KDa. La PEGilazione ha lo scopo di ridurre il riconoscimento immunitario dell'enzima (proteina batterica rAvPAL) e di aumentare la sua emivita.

**A16AX16 GIVOSIRAN - sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri esperti nel trattamento delle porfirie), REGISTRO AIFA WEB BASED. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ PIENA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della porfiria epatica acuta (Acute hepatic porphyria, AHP) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per givosiran, ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per l'uso nel trattamento della porfiria epatica acuta (AHP) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni.

Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto a givosiran l'innovatività.

La prescrizione da parte dell'unico Centro regionale per la diagnosi, trattamento e follow up delle porfirie epatiche acute che insiste sulla UO di Medicina interna della AOU Policlinico di Modena dovrà avvenire mediante il Registro web based AIFA.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le porfirie sono un gruppo di malattie metaboliche causate dalla mancanza di un enzima specifico lungo la via biosintetica dell'eme.

In particolare, le porfirie epatiche acute (AHP) sono caratterizzate da attacchi neuroviscerali acuti con o senza segni cutanei che si manifestano con dolore addominale intenso (85-95% dei casi), che dura 1-2 settimane, con sintomi neurologici (es. debolezza muscolare, perdita della sensibilità o convulsioni) e sintomi psicologici (es. irritabilità, ansia, allucinazioni visive o uditive, confusione mentale) e dipendono dall'accumulo di porfirine principalmente nel fegato.

Nella maggior parte dei paesi europei, la prevalenza delle porfirie epatiche acute è circa 1/75.000. Nell'80% dei casi interessano pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 20 e 45 anni.

La malattia è perlopiù asintomatica durante tutta la vita adulta ed è raramente progressiva, ma in alcuni pazienti gli attacchi si manifestano con frequenza ravvicinata compromettendo la qualità della vita e si associano a permanenza del danno neurologico.

Sono noti 4 tipi di porfirie epatiche acute:

- porfiria intermittente acuta (AIP, è la più comune)
- porfiria variegata
- coproporfiria ereditaria
- deficit ereditario di acido delta-aminolevulinico deidratasi (estremamente rara)

Il trattamento dell'attacco acuto consiste nella somministrazione per via ev di glucosio ed eme arginato alla dose di 3mg/kg 1 volta/die per 4 giorni, associati ove necessario ad antidolorifici.

Se è coinvolta la cute è necessario attuare misure di protezione dalla luce solare.

Nei pazienti con attacchi acuti gravi e frequenti viene considerata l'opzione del trapianto di fegato.

La prevenzione degli attacchi consiste nell'evitare per quanto possibile i fattori scatenanti identificati (es. farmaci, .....).

In assenza di farmaci autorizzati per la profilassi, le principali LG hanno raccomandato l'uso di eme arginato (emina) quando gli attacchi siano frequenti (più di 3 volte all'anno), somministrato per infusione possibilmente in una vena centrale (per il rischio di formazione di coaguli ed occlusione venosa nei vasi di calibro inferiore), con la frequenza più bassa possibile [Stölzel U et al Gastroenterology 2019].

La ALA sintasi, codificata dal gene ALAS1, è l'enzima coinvolto nel primo step della biosintesi dell'eme e produce l'intermedio acido aminolevulinico (ALA) a partire da glicina e succinilCoA. Questo intermedio e l'intermedio successivo, il porfobilinogeno (PBG), a causa dei difetti enzimatici che caratterizzano la via biosintetica dell'eme nelle AHP tendono ad accumularsi nelle situazioni (es. assunzioni di determinati farmaci, fluttuazioni ormonali) che richiedono un aumento della sintesi dell'eme. Il loro accumulo è responsabile dei sintomi e segni che caratterizzano gli attacchi acuti e di neurotossicità.

Givosiran è uno short interfering RNA (siRNA) che viene veicolato selettivamente agli epatociti attraverso il legame del ligando GalNac (N-acetilgalattosamina), con cui il farmaco è coniugato, con il recettore ASGPR (recettore per le asialoglicoproteine).

La parte attiva del farmaco è un duplex RNA che contiene un filamento complementare all'mRNA che codifica per la ALA sintasi. Una volta disaccoppiato dentro la cellula, il filamento complementare si lega all'mRNA della ALA sintasi e il duplice filamento di RNA che si forma viene degradato all'interno del complesso RISC che nelle cellule ha il compito di degradare gli acidi ribonucleici. Di conseguenza si producono livelli inferiori di ALA e porfobilinogeno PBG.

Givosiran va somministrato per iniezione sottocutanea (nell'addome, coscia o braccio) alla posologia di 2,5 mg/kg una volta al mese.

**L01XC25 MOGAMULIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco inserisce mogamulizumab in PTR in considerazione del requisito di innovatività condizionata concesso da AIFA (GU n. 306 del 10/12/2020) per l'indicazione registrata: "trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica" nelle more della definizione del posto in terapia da parte del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici (GReFO).

Il farmaco va somministrato per via endovenosa e la prescrizione da parte degli specialisti ematologi/oncologi deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La micosi fungoide (MF) e la sindrome di Sézary (SS) sono linfomi primitivi cutanei a cellule T (CTCL), caratterizzati istologicamente dalla presenza di un infiltrato di cellule T nel derma e nell'epidermide. La SS è una variante dei CTCL con notevoli affinità con la MF, ma caratterizzata dalla presenza di un clone di linfociti T circolanti fenotipicamente atipici (cellule di Sézary), con spiccato tropismo cutaneo; questi linfociti mostrano un'elevata espressione del CCR4 (chemokine receptor type 4). L'incidenza di questi linfomi cutanei è intorno al 2-3% sul totale dei linfomi; la MF è fra le forme più comuni della dei CTCL (70%), mentre la SS è una forma rara di linfoma non Hodgkin cutaneo che incide intorno al 3% dei CTCL.

**Mogamulizumab** è un'immunoglobulina IgG1 kappa umanizzata e defucosilata, che si lega in modo selettivo al CCR4, il recettore accoppiato alla proteina G delle chemochine CC coinvolte nel traffico di linfociti verso vari organi, tra cui la cute, determinando la deplezione delle cellule bersaglio. Il recettore CCR4 è espresso sulla superficie di alcune cellule cancerose, incluse le cellule delle neoplasie maligne a cellule T come MF e SS, in cui l'espressione di CCR4 è intrinseca.

**La scheda di innovatività di AIFA definisce:**

- **il bisogno terapeutico: moderato.** Seppur in assenza di una terapia standard per questo tipo di tumori cutanei, esistono diverse classi di farmaci indicati per il trattamento dei CTCL: retinoidi, interferone, anticorpi monoclonali, anticorpi monoclonali coniugati, agenti citotossici in monoterapia o in combinazione, fototerapia extracorporea terapeutica. Essendo la patologia ad andamento cronico e progressivo l'impatto delle opzioni terapeutiche è comunque limitato. L'unico trattamento curativo è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogenico, riservato comunque ad un sottogruppo di pazienti giovani e in buone condizioni generali.

- **Il valore terapeutico aggiunto: moderato.** Lo studio registrativo è un RCT, multicentrico, internazionale, di fase III (studio 0761- 010- MAVORIC), in aperto, che ha valutato l'efficacia di mogamulizumab vs. vorinostat in 370 pazienti con MF o SS già trattati in precedenza. Vorinostat non è attualmente approvato nell'UE per il trattamento di pazienti con CTCL. La PFS mediana (mPFS) per Investigator, esito principale dello studio, era 7,7 mesi (95%CI 5,7-10,3) nel braccio mogamulizumab vs. 3,1 mesi (95%CI 2,9-4,1) con vorinostat (HR 0,53, 95%CI 0,41-0,69). Fra gli esiti secondari, il tasso di risposta obiettiva (ORR) era del 28% vs 5% con mogamulizumab e vorinostat, rispettivamente; la Durata della Risposta (DoR) di 14,1 vs 9,1 mesi, rispettivamente. L'OS al momento dell'analisi primaria era largamente immatura (23,4% degli eventi) e non mostrava significative differenze tra i due gruppi di trattamento, anche per l'esteso cross-over da vorinostat a mogamulizumab (~73% dei pazienti).

Il profilo di sicurezza di mogamulizumab è caratterizzato, principalmente, da reazioni infusionali (~35%, nella maggior parte dei casi di grado 1 o 2) e da rash cutaneo (~25%, solitamente di grado 1 o 2). Gli eventi avversi gravi sono stati per lo più di tipo infettivo (polmonite, sepsi, cellulite, ecc.) e si sono presentati con la stessa frequenza nel braccio sperimentale e in quello di controllo.

Globalmente, i dati disponibili supportano l'efficacia e la sicurezza di mogamulizumab nell'indicazione approvata, evidenziando un maggiore beneficio clinico in pazienti con SS o MF in stadio avanzato. Sebbene sia difficile, in assenza di un comparator in linea con gli standard di trattamento europei, stimare la reale entità del valore terapeutico aggiunto di mogamulizumab rispetto alle alternative disponibili, il report di innovatività di AIFA evidenzia che l'attività di mogamulizumab è stata osservata anche in pazienti trattati in precedenza con le attuali terapie standard in UE [bexarotene, INF, agenti chemioterapici e immunoterapici (alemtuzumab e Brentuximab Vedotin)], indicando pertanto in mogamulizumab una possibile ulteriore opzione terapeutica in una condizione cronica/progressiva.

- **la qualità delle prove: moderata.** Allo studio registrativo è stato applicato un singolo downgrading per mancanza di generalizzabilità in quanto il comparator scelto (vorinostat) non coincide con l'attuale standard di cura in UE, pertanto la qualità delle prove è stata definita moderata.

Il report completo di valutazione della innovatività è disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>

Alla luce delle considerazioni sopra riportate e del requisito di innovatività condizionata conferita da AIFA il farmaco viene inserito in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia rispetto alle alternative disponibili da parte del gruppo GReFO.

**RECEPIMENTO DELLA "SCHEDA CARTACEA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI DISEASE MODIFYING PER LA SCLEROSI MULTIPLA PER LINEE DI TRATTAMENTO SUCCESSIVE ALLA PRIMA".****DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha recepito:

- la nuova "Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima" elaborata da AIFA che sostituisce gli strumenti prescrittivi precedentemente in vigore per i farmaci: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribina e ocrelizumab (sia per l'indicazione nel trattamento della sclerosi multipla relapsing che per il trattamento della SM primariamente progressiva);
- l'estensione delle indicazioni di natalizumab all'uso nei pazienti con SM RR ed un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT)  
(GU n. 295 del 27.11.2020).

Rimangono in vigore:

- il registro web based per la prescrizione di fingolimod nel trattamento della sclerosi multipla nei bambini ed adolescenti a partire dai 10 anni di età: a tale indicazione è stata riconosciuta la innovatività;
- la scheda cartacea precedentemente approvata da AIFA per la prescrizione di natalizumab nell'uso pediatrico a partire da 12 anni di età in pazienti con SM RR grave ad evoluzione rapida, secondo L. 648/96.

La CRF chiede al Gruppo di lavoro farmaci neurologici - farmaci per la sclerosi multipla di rivalutare il posto in terapia dei farmaci natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribina ed ocrelizumab alla luce della nuova Scheda di prescrizione.

**S01LA06 BROLUCIZUMAB – intravitr, H OSP, Nota AIFA 98, SCHEDA MULTIFARMACO AIFA WEB BASED.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato negli adulti per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)".**

**RECEPIMENTO DELLA NOTA AIFA 98 PER LA PRESCRIZIONE E SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE DI ANTI-VEGF NELLA AMD E DME.**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha recepito la nuova nota AIFA 98 di recente pubblicazione (GU 323 del 31.12.2020) che definisce la modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del SSN dei medicinali anti-VEGF:

- aflibercept, ranibizumab e bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (AMD) e dell'edema maculare diabetico (DME)
- brolucizumab per il trattamento della Degenerazione maculare legata all'età (AMD)

Inoltre dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di un nuovo anti-VEGF intravitreale, brolucizumab, per l'uso "negli adulti per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)". La classe di rimborsabilità è H, il regime di fornitura OSP -Nota AIFA 98. La prescrizione di brolucizumab da parte dell'oculista, in analogia agli altri antiVEGF per uso intravitreale, deve avvenire mediante la Scheda multi farmaco semplificata web based di AIFA. La Scheda va utilizzata per tutte le indicazioni rimborsate degli antiVEGF intravitreali, comprese quelle non incluse nella Nota.

## **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La Nota AIFA 98 definisce la modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale ed utilizzo a carico del SSN dei medicinali antiVEGF per uso intravitreale:

- a base di aflibercept e ranibizumab per la AMD e la DME;
- a base di bevacizumab per la AMD e la DME nell'ambito dei criteri di eleggibilità definiti contestualmente all'inserimento in L. 648/96;
- a base di brolucizumab per la AMD.

La Nota si articola nei seguenti punti:

### **- *Rimborsabilità e regime di fornitura***

Tutti i farmaci considerati sono classificati in classe H con regime di fornitura OSP.

### **- *Prescrittori***

La prescrizione è in capo agli specialisti oculisti e deve avvenire attraverso la Scheda multi farmaco semplificata web based di AIFA.

### **- *Confronto tra gli antiVEGF intravitreali***

In base alle prove di efficacia e sicurezza disponibili, valutate dalla CTS di AIFA:

- aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili nella AMD;
- aflibercept, bevacizumab e ranibizumab possono essere considerati sovrapponibili nella DME nei pazienti con visus non peggiore di 20/40 (5/10)

Le prove di efficacia e sicurezza disponibili per gli antiVEGF intravitreali e le valutazioni della CTS sono descritte in dettaglio nel documento "Principi di appropriatezza nell'uso degli antiVEGF intravitreali e modo d'uso di bevacizumab (L.648)" che costituisce parte integrante della Nota.

### **- *Dove eseguire la somministrazione intravitreale a carico SSN***

La nota identifica per la somministrazione intravitreale gli ambulatori situati presso strutture di ricovero con caratteristiche corrispondenti a quelle richieste per la chirurgia della cataratta.

### **- *Come effettuare la somministrazione intravitreale***

La somministrazione deve avvenire nel rispetto delle regole di asepsi secondo un protocollo approvato dalla Direzione Sanitaria della Struttura somministratrice.

Inoltre, per quanto riguarda bevacizumab è richiesto il frazionamento a partire dal flaconcino per uso endovenoso ai fini dell'allestimento delle dosi di farmaco da somministrare per via intravitreale.

A seguito di prescrizione nominale la farmacia del centro somministratore o una farmacia appositamente convenzionata allestisce le singole dosi da somministrare. L'allestimento deve avvenire sotto la supervisione del farmacista da parte di personale qualificato nel rispetto delle Norme di Buona preparazione (Farmacopea Ufficiale XII edizione). Alla Nota 98 è allegata la "Procedura per il frazionamento, la conservazione ed il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab per la somministrazione intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età e dell'edema maculare diabetico" (Allegato 1) che indica le modalità con cui devono avvenire frazionamento, conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la correttezza della preparazione e salute e sicurezza di tutti gli operatori coinvolti.

### **- *Consenso informato***

Per tutti i trattamenti intravitreali il paziente deve essere informato rispetto al profilo di efficacia ed al rapporto beneficio/rischio in base agli studi al momento disponibili.

In caso di trattamento con bevacizumab intravitreale, inoltre, i pazienti devono essere informati sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate per la stessa indicazione e devono rilasciare apposito consenso. L'Allegato 2 alla Nota riporta un "Modello di foglio informativo per il trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab" e di "Consenso informato per il/la paziente".

**- Responsabilità prescrittive e di utilizzo**

Nella Nota 98 si precisa che la scheda tecnica (label) dei medicinali approvata dalle Autorità competenti stabilisce indicazioni e modalità d'impiego (posologia, controindicazioni, avvertenze d'uso, ecc.) e conseguentemente definisce anche i limiti di responsabilità del Titolare AIC nei casi in cui, in assenza di condotte dolose o colpose del professionista medico, si verificano danni di cui sia accertato un nesso di causalità con l'utilizzo del prodotto.

Nel caso di un medicinale inserito da AIFA nell'elenco della legge 648/96 per indicazioni terapeutiche diverse da quelle già autorizzate, e pertanto non riportate nella scheda tecnica (off-label), è AIFA stessa responsabile della individuazione dei nuovi usi da parte del SSN. Per i medicinali a base di bevacizumab, si fa riferimento alle Det. AIFA n. 622/2014, n. 79/2015, n. 799/2017, n. 611/2018, e n. 66073/2020.

Inoltre, come previsto, la Nota 98 ed il Documento di appropriatezza d'uso dei medicinali intravitreali anti-VEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di bevacizumab (L. 648/96) ad essa allegato sono stati pubblicati dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'Istituto Superiore di Sanità nella sezione sulle Buone pratiche del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) in quanto riconosciuti come Linee Guida ai fini della valutazione della responsabilità penale e civile del medico rispetto agli usi off-label intravitreali di medicinali a base di bevacizumab.

La Nota ed i relativi allegati sono disponibili sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-98> e sul sito del CNEC al link: <https://snlg.iss.it/?cat=4>

**Brolucizumab**

Brolucizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale a catena singola Fv (scFv) umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia del DNA ricombinante. E' somministrato per via intravitreale alla dose di 6 mg (0,05 ml di soluzione) ogni 4 settimane (un mese) per le prime 3 dosi. Successivamente, il medico può personalizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia valutata mediante acuità visiva e/o parametri anatomici, dopo 16 settimane (4 mesi) dall'inizio del trattamento. In assenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane (3 mesi). In presenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane (2 mesi).

**S01XA27 VORETIGENE NEPARVOVEC – subret, H OSP, REGISTRO AIFA WEB BASED. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ PIENA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “è indicato nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 3 anni di età) con perdita della vista (acuità visiva  $\geq 0,5$  logMAR) dovuta a distrofia ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali (spessore retinico  $> 100 \mu$  all'OCT)”.**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per voretigene neparvovec nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici ( $\geq 3$  anni di età) con perdita della vista (acuità visiva  $\geq 0,5$  logMAR ovvero  $\geq 3/10$ ) dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate del gene RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali (spessore retina  $> 100 \mu$  all'OCT), ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR. Tale indicazione terapeutica ha ricevuto da AIFA il requisito di innovatività (G.U. n.6 del 09/01/2021).

La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del relativo Registro web based AIFA da parte dei clinici che operano nei Centri SSN individuati dalle regioni e province autonome che rispondano ai criteri minimi stabiliti da AIFA: tali Centri devono ricevere sia l'accreditamento da parte del Ministero della Salute (rilascio autorizzazione per impianti destinati ad impieghi di Microrganismi Geneticamente Modificati in ambiente confinato), sia dal Titolare AIC del farmaco per quanto riguarda la somministrazione (che prevede l'esecuzione di una vitrectomia seguita dall'iniezione del farmaco per via subretinica).

Data l'estrema rarità della patologia, ad oggi sul territorio italiano sono presenti 3 Centri che hanno concluso il percorso di accreditamento e possiedono entrambe le certificazioni per la somministrazione del farmaco. Si tratta dei Centri situati presso il Policlinico Gemelli di Roma, la AOU Careggi di Firenze e la AOU Vanvitelli Napoli.

La CRF ritiene che in considerazione dell'estrema rarità della patologia la costituzione di una rete tra le Aziende sanitarie possa facilitare l'individuazione e l'invio dei pazienti candidati al trattamento presso i Centri accreditati in modo da favorirne la presa in carico ai fini del trattamento.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le distrofie retiniche ereditarie sono patologie degenerative rare della retina. Sono associate a mutazioni a carico di oltre 250 geni diversi, tra cui RPE65. Il gene RPE65 codifica per una proteina necessaria per il metabolismo della vitamina A nei fotorecettori. Mutazioni a carico di questo gene portano a perdita della vista per degenerazione dei fotorecettori. Sono state riscontrate:

- nella retinite pigmentosa. Si stima che in Europa la prevalenza della malattia sia di 1/4.000 persone e che circa il 3% dei pazienti affetti presenti una mutazione a carico di RPE65. La malattia è caratterizzata da un esordio variabile e una progressione lenta;
- nella amaurosi congenita di Leber (LCA) di tipo 2. Si stima che in Europa la prevalenza sia di 1/80.000 persone e che circa il 10% dei pazienti affetti presenti una mutazione a carico di RPE65. La malattia è caratterizzata da una riduzione progressiva dell'acuità visiva, una riduzione concentrica dei campi visivi, da cecità notturna e nistagmo. I pazienti presentano gravi difficoltà a svolgere le attività della vita quotidiana anche in condizioni normali di luce diurna e diventeranno ciechi nella prima età adulta.

Alla diagnosi clinica di amaurosi congenita di Leber di tipo 2 e di retinite pigmentosa si associa: un elettroretinogramma ridotto o non rilevabile, vasi sanguigni retinici attenuati e quantità variabili di depositi pigmentari all'interno della retina in fasi successive del processo patologico.

Finora non era disponibile un trattamento in grado di bloccare la degenerazione dei fotorecettori.

L'approccio terapeutico consisteva nella prescrizione di lenti filtranti e di ausili ottici per la protezione dalla luce solare, e/o nella integrazione dietetica con vitamina A (i cui benefici a lungo termine, a dosi elevate, però sono associati ad un potenziale rischio di tossicità).

Voretigene neparovec è costituito da un vettore virale (virus adeno-associato non patogeno per l'uomo) che contiene il gene che codifica per RPE65. Dopo iniezione subretinica, il vettore veicola alle cellule retiniche il gene rendendole in grado di produrre la proteina RPE65.