



8/2024

TRATTAMENTO DELL'ASMA GRAVE CON FARMACI BIOLOGICI

Indicazioni, rimborsabilità e formalismi prescrittivi

**Aggiornamento 2024 a cura di:
Alessia Pezzer, Ilaria Uomo**

**Prima Edizione 2022:
Mortillaro F., Giannini E.O., Uomo I., Pastorello M.**

**DIPARTIMENTO FARMACEUTICO
VIA PINDEMONTI N. 88 PALERMO
dipfarmaco@asppalermo.org**

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
RIEPILOGO DELLE TERAPIE DISPONIBILI	4
CENTRI PRESCRITTORI	6
OMALIZUMAB.....	7
MEPOLIZUMAB	14
BENRALIZUMAB	19
DUPILUMAB	22
TEZEPELUMAB	27

INTRODUZIONE

L'utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave è ormai da anni consolidato nelle strutture sanitarie.

L'AIFA e la Regione hanno periodicamente ampliato e aggiornato le indicazioni, i template, i requisiti di accesso alla terapia, sia per il capostipite omalizumab che per il più recente tezepelumab, considerato che tali farmaci si sono rivelati efficaci anche per altre patologie.

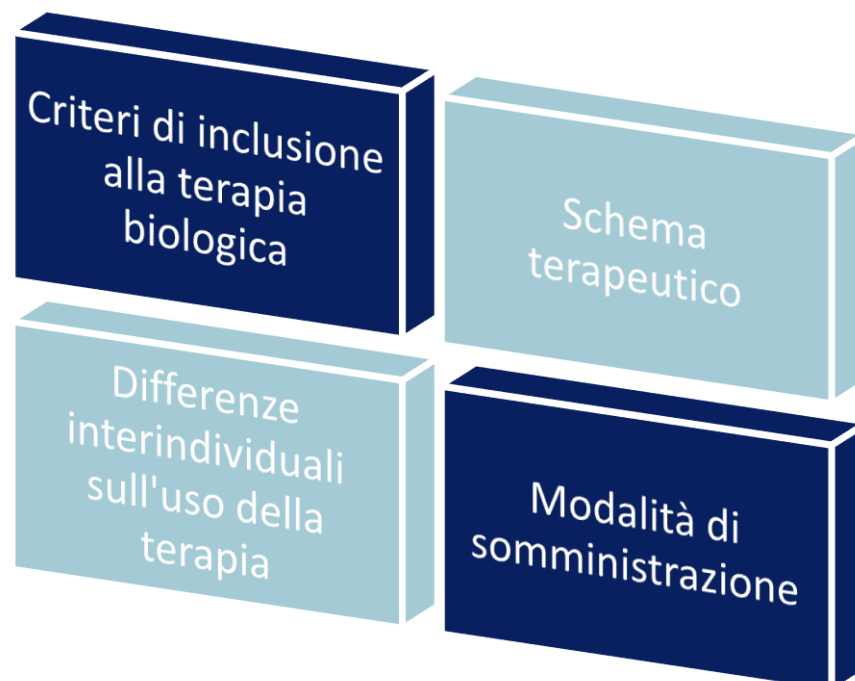
Attualmente la terapia standard dell'asma si basa sulle linee guida GINA.

A seguito fallimento della prima linea a base di farmaci non biologici, la scelta terapeutica è:

- R03DX05 Omalizumab XOLAIR
- R03DX09 Mepolizumab NUCALA
- R03DX10 Benralizumab FASENRA
- D11AH05 Dupilumab DUPIXENT
- R03DX11 Tezepelumab TEZSPIRE

e, ancora non in Europa, il Reslizumab.

L'obiettivo di tale opuscolo ha lo scopo di garantire il corretto ed appropriato utilizzo degli anticorpi monoclonali nella terapia dell'asma grave, definendo:



RIEPILOGO DELLE TERAPIE DISPONIBILI

	XOLAIR Omalizumab	NUCALA Mepolizumab	FASENRA Benralizumab	DUPIXENT Dupilumab	TEZSPIRE Tezepelumab
ATC	R03DX05	R03DX09	R03DX10	D11AH05	R03DX11
INDICAZIONE	ASMA allergico grave, di accertata natura IgE mediata	ASMA GRAVE eosinofilo refrattario		ASMA GRAVE con infiammazione di tipo 2	ASMA refrattario severo
ETÀ	età ≥ 6 anni	età ≥ 6 anni	età ≥ 12 anni	età ≥ 6 anni	età ≥ 12 anni
CARATTERISTICHE dell' anticorpo	Umanizzato	Umanizzato (IgG1, kappa)	Anti-eosinofilo afucosilato umanizzato (IgG1, kappa)	IgG4 umano ricombinante	IgG2λ
MECCANISMO D'AZIONE	Lega l'IgE umana e previene il legame al recettore ad alta affinità FcεRI su basofili e mastociti, riducendo la quantità di IgE libera.	Lega l'IL-5 umana, responsabile per crescita, differenziazione, reclutamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili.	Lega il recettore IL-5Rα, espresso su eosinofili e basofili e ha alta affinità per FcγRIII su cellule effettrici immunitarie, fra cui le natural killer, con effetto citotossico cellulo-mediato anticorpo-dipendente (ADCC).	Inibisce la trasduzione del segnale di IL4 e IL13.	Agisce contro la linfopietina timica stromale (TSLP), prevenendo l'interazione con il recettore eterodimerico della TSLP, con riduzione di un ampio spettro di biomarcatori e citochine correlate all'infiammazione.
CONDIZIONI OBBLIGATORIE (1)	IgE totali sieriche (test PRIST): IgE ≥ 76 UI/ml: adolescenti/adulti; IgE ≥ 200 UI/ml: bambini all'inizio del trattamento e RAST test positivo oppure Skin test ad un allergene perenne e FEV1 < 80%	conta eosinofili >150/mmc attuale in assenza di trattamento e > 300/mmc nell'anno precedente	conta eosinofili ≥ 300/mmc in assenza di trattamento steroideo sistemico	conta eosinofili ≥ 150/mmc oppure FeNO > 25 ppm	-
CONDIZIONI OBBLIGATORIE (2)	Asma persistente da oltre 12 mesi non controllato dalle massime dosi tollerate di glucocorticoidi per via inalatoria e agonisti beta due a lunga durata d'azione.	≥ 2 esacerbazioni di asma nei 12 mesi precedenti nonostante la massima terapia inalatoria - dai 12 anni: (step 4-5 LG GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero; 6-11 anni: nonostante la massima terapia inalatoria tollerata.	≥ 2 esacerbazioni di asma nei 12 mesi precedenti nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 LG GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero.	≥ 2 esacerbazioni di asma nei 12 mesi precedenti nonostante la massima terapia inalatoria trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto il ricovero (dose alta età > 12 anni, dose medio-alta 6-11 anni).	≥ 2 esacerbazioni di asma nei 12 mesi precedenti nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 LG GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero.

	e terapia anti-asmatica in atto al momento dello prescrizione.	oppure ha ricevuto nei 12 mesi precedenti, terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla terapia inalatoria -per almeno 6 mesi (solo per età > 18 anni).	oppure ha ricevuto nei 12 mesi precedenti, terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla terapia inalatoria.	oppure ha ricevuto nei 12 mesi precedenti, terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla terapia inalatoria per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e-per almeno 1 mese per età 6 - 17 anni.	e ha ricevuto terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla terapia inalatoria -per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e -per almeno 1 mese per età 12 - 17 anni.
PRESCRIZIONE	CENTRI INDIVIDUATI (UU.OO. Pneumologia, Allergologia, Malattie dell'App. Respiratorio)				
DISPENSAZIONE	Farmacia ospedaliera del Centro Prescrittore			Primi due mesi centro prescrittore, prosecuzione ASP	
DISPENSAZIONE PER CENTRI EXTRA REGIONALI	Farmacia territoriale dell'ASP di residenza del paziente				
FORMALISMI	Scheda cartacea AIFA, durata massima 12 mesi				
ALLEGATI AL P.T.	SPIROMETRIA + dosaggio delle IgE totali	REFERTO CONTA EOSINOFILI + SPIROMETRIA	REFERTO CONTA EOSINOFILI o DOSAGGIO FeNO	-	

CENTRI PRESCRITTORI

aggiornamento al 26/01/2024

Azienda Sanitaria	Unita' Operativa	Data abilitazione
A.O.O.R. "Villa Sofia-Cervello" di Palermo	U. O. C. di Pneumologia del P.O. "Villa Sofia"	09/10/2017
A.O.U "Policlinico-V.Emanuele" di Catania	U. O. di Pneumologia del P.O. "G. Rodolico"	09/10/2017
A.O.U "Policlinico-V.Emanuele" di Catania	U. O. di Broncopneumologia pediatrica del P.O. "S. Marco"	20/05/2014
ASP di Ragusa	PTA Servizio di Pneumologia del P.O. "Busacca" di Scicli	20/05/2014
ASP di Ragusa	U. O. S. di Pneumologia del P.O. "Ospedale Maggiore" di Modica	20/05/2014
ARNAS Garibaldi di Catania	U.O.C. di Pneumologia del P.O. "Nesima"	25/10/2017
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Pneumologia	11/12/2017
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.S.D. di Allergologia	20/05/2014
A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Pediatria	20/15/2014
A.O. Papardo di Messina	S.C. di Malattie Apparato Respiratorio	18/12/2017
ASP di Palermo	Centro di Allergologia e Pneumologia del PTA "PTA Biondo" di Palermo	18/01/2018
A.U.O. Policlinico "P. Giaccone" di Palermo	U.O. di Pneumologia	12/07/2018
ASP di Trapani	U.O.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio del P.O. "S. Antonio Abate" di Trapani	31/07/2018
ASP di Siragusa	Ambulatorio di Allergologia del P.O. "Umberto I" di Siragusa	25/02/2020
A.O. Cannizzaro	U.O.C. di Pneumologia	20/05/2014
ASP di Messina	U. O. di Pneumologia del P.O. di Milazzo	20/05/2014
ARNAS Civico di Palermo	U. O. di Allergologia	20/05/2014
ARNAS Civico di Palermo	U. O. di Malattie dell'Apparato Respiratorio	20/05/2014
ARNAS Civico di Palermo	U.O.C. Fibrosi cistica e Pediatria Allergologica del P.O. "Di Cristina"	20/05/2014
ASP di Caltanissetta	U. O. S. di Pneumologia del P.O. "V. Emanuele" di Gela	25/11/2020
ASP di Agrigento	Ambulatorio di Pneumologia del Distretto di Sciacca	19/07/2023
ASP di Ragusa	Ambulatorio di Pneumologia di Vittoria	26/01/2024

OMALIZUMAB

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento deve essere considerato **solo nei pazienti con asma di natura di IgE mediata**.

- Adulti e adolescenti (>12 anni): indicato per migliorare l'asma allergica grave persistente di pazienti positivi al test cutaneo o di reattività in vitro all'aereo-allergene perenne e con ridotta funzionalità polmonare (FEV < 80%). Inoltre, è approvato in pazienti con documentata esacerbazione asmatica grave in terapia con corticosteroidi per via inalatoria e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.
- Bambini dai 6 ai 12 anni: indicato per migliorare l'asma allergica grave persistente di pazienti positivi al test cutaneo o di reattività in vitro all'aereo-allergene perenne. Inoltre, è approvato in pazienti con documentata esacerbazione asmatica grave in terapia con corticosteroidi per via inalatoria e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.

CRITERI DI ELIGIBILITA'

Condizioni di utilizzo:

1. Asma allergica grave da oltre 12 mesi non controllata da glucocorticoidi per via inalatoria e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.
2. Evidenziata positività ad un allergene perenne alla malattia; tale reattività è misurata con PRIST test o con Skin test (il medico è tenuto a specificare il tipo di test adottato).
3. IgE totali (PRIST) sieriche:
 - $\geq 76\text{UI/ml}$ in adolescenti (>12 anni) e adulti;
 - $\geq 200\text{UI/ml}$ nei bambini.

Tali valori di IgE vanno sempre associati a RAST test positivo oppure Skin test positivo.

4. Funzionalità respiratoria (FEV1) all'inizio del trattamento < 80%.
5. Terapia antiasmatica in atto al momento della prescrizione.



Tutti i cinque punti sopra riportati devono essere soddisfatti per poter iniziare una terapia a base di Omalizumab.

POSOLOGIA

La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di Omalizumab per condizioni di asma allergica sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/ml) e dal peso corporeo (Kg). Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari dai 75 ai 600 mg di Omalizumab somministrati in 1-4 iniezioni.

Valori basali di IgE (UI/mL)	Peso corporeo (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800	SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE VEDERE TABELLA 3									
>800-900										
>900-1000	SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE VEDERE TABELLA 3									
>1000-1100										

Figura 4. Dosi di Omalizumab (mg per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

Valori basali di IgE (UI/mL)	Peso corporeo (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>100-200	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>200-300	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>300-400	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>400-500	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>500-600	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>600-700	225	225	300	375	450	450	525	600	600	600
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600	600	600
>800-900	225	225	300	375	450	525	600	600	600	600
>900-1000	225	300	375	450	525	600	600	600	600	600
>1000-1100	225	300	375	450	600	600	600	600	600	600
>1100-1200	300	300	450	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1200-1300	300	375	450	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1300-1500	300	375	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose					

Figura 5. Dosi di Omalizumab (mg per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni due settimane.



PIANO TERAPEUTICO (PT) AIFA
per la prescrizione di **XOLAIR (omalizumab)**
(valido per 6 mesi)

Centro prescrittore: _____

Nome e cognome del medico prescrittore: _____

Recapito telefonico: _____

Paziente (nome, cognome): _____ Età (anni): _____

Peso (kg): _____ Sesso: M F Codice Fiscale: _____

Indirizzo: _____ Recapito telefonico: _____

ASL di Residenza: _____

Medico di Medicina Generale oppure Pediatra di libera scelta _____

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni. Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata.

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a <12 anni di età)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute, nonostante l'assunzione

quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Criteri di eleggibilità (devono essere tutti Sì)

1- *Asma allergico persistente grave da oltre 12 mesi non controllata dalle massime dosi tollerate di glucocorticoidi per via inalatoria e agonisti beta due a lunga durata d'azione:*

Sì No

2- *Evidenza di positività per un allergene perenne alla malattia:*

Sì No

3- *Test utilizzato:*

PRIST Skin test

4- *IgE totali (PRIST) sieriche: [IgE \geq 76 UI/ml (adolescenti e adulti) oppure IgE \geq 200 UI/ml (bambini) all'inizio del trattamento] e RAST test positivo oppure Skin test ad un allergene perenne:*

Sì No

5- *Funzionalità respiratoria: (FEV1<80%) all'inizio del trattamento:*

Sì No

6- *Scarso controllo della malattia asmatica:*

Sì No

7- *Terapia anti-asmatica in atto al momento della prescrizione:*

Sì No

Dose e durata del trattamento

Posologia Xolair (omalizumab): Ogni 2 settimane

Ogni 4 settimane

Numero delle confezioni: Xolair 75 mg _____

Xolair 150 mg _____

[Fare riferimento alla Tabella 1 'Conversioni dalla dose a numero delle confezioni, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione' del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)]

IgE totali (PRIST) sieriche all'inizio del trattamento con Xolair (UI/ml) _____

Dose raccomandata: Fare riferimento alla Tabella 2 e 3 del RCP riportato di seguito.

Durata prevista del trattamento: **6 mesi**

Proseguimento terapia

La decisione di continuare la terapia con l'omalizumab deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma. La risposta al trattamento deve essere definito sulla base di una valutazione clinica completa che includa: il controllo della malattia, la qualità della vita, il controllo delle esacerbazioni, il mancato ricorso a interventi medici non programmati, la spirometria e misure del picco di flusso espiratorio e la valutazione globale dell'efficacia del trattamento.

Valutazione clinica globale sull'efficacia del trattamento

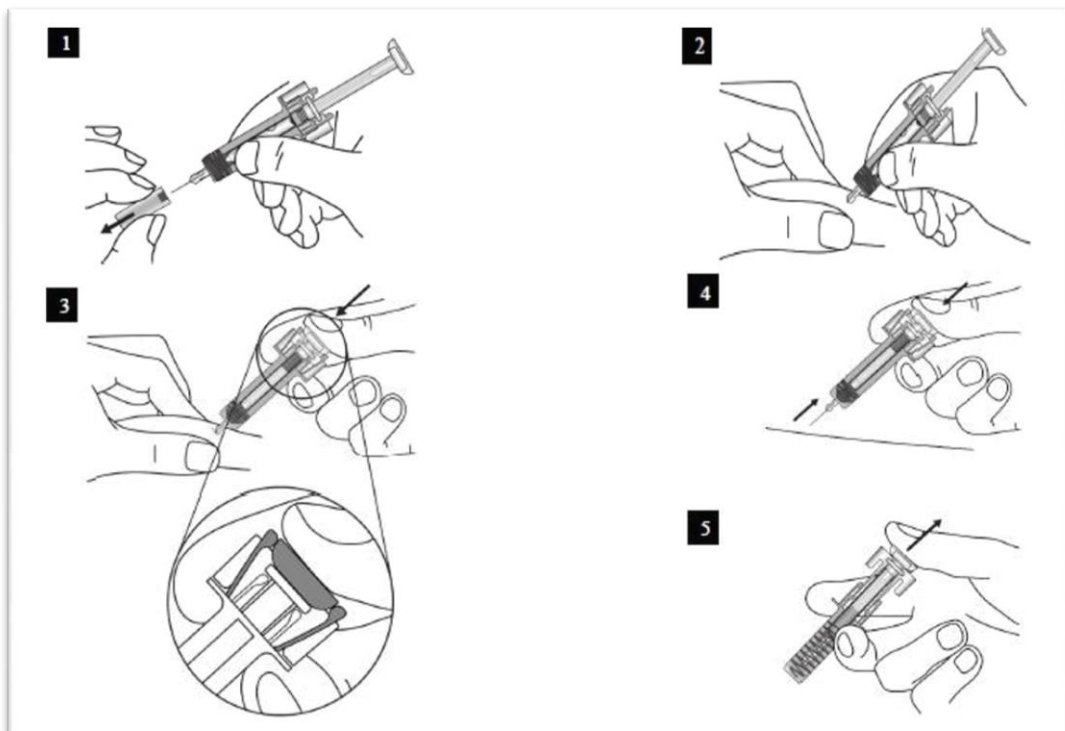
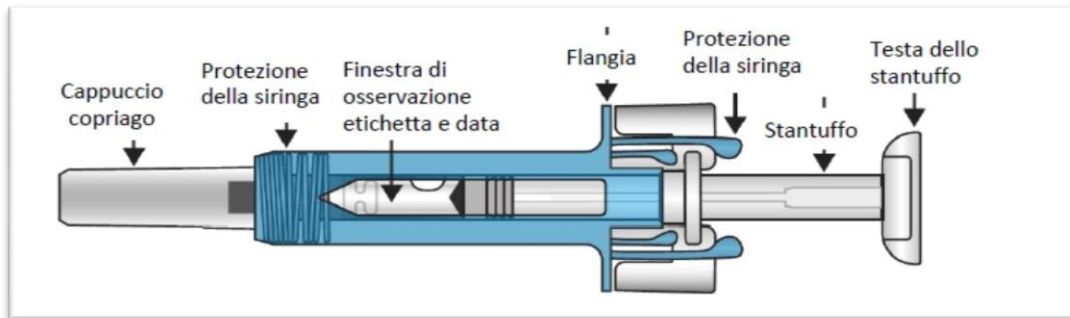
- Eccellente (1)** (controllo completo dell'asma);
- Buona (2)** (miglioramento marcato dell'asma);
- Moderata (3)** (miglioramento dell'asma rilevabile ma limitato);
- Scarsa (4)** (nessuna apprezzabile modificazione dell'asma);
- Peggioramento (5)** (dell'asma).

Si prosegue il trattamento solo in caso di '*controllo completo dell'asma*' (**Eccellente 1**) oppure '*miglioramento marcato dell'asma*' (**Buona 2**) oppure '*miglioramento dell'asma rilevabile ma limitato*' (**Moderata 3**). In caso di risposta '*scarsa*' o '*peggioramento*' il trattamento non è rimborsabile SSN.

Data ___/___/___

Timbro e firma del clinico prescrittore

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE OMALIZUMAB SIRINGA PRERIEMPIUTA



1. Togliere con attenzione il cappuccio copri-ago.
2. Pizzicare gentilmente la pelle nel sito di iniezione ed inserire l'ago come mostrato
3. Tenere la siringa come mostrato, abbassando lentamente lo stantuffo fino alla fine, in modo che la testa dello stantuffo si trovi completamente tra le alette di protezione della siringa.
4. Continuare a tenere lo stantuffo premuto mentre si estrae l'ago dal sito di iniezione.
5. Rilasciare lentamente lo stantuffo consentendo che la protezione della siringa copra automaticamente l'ago esposto.

NOTA BENE: Ai sensi della circolare n. 39891 del 16/09/2020 è prevista per l'Omalizumab la possibilità di auto-somministrazione **a partire dalla quarta somministrazione.**

In tal senso il paziente o chi si prende cura di lui deve essere istruito ad utilizzare la corretta tecnica di somministrazione e a riconoscere precocemente segni e sintomi riconducibili a reazioni allergiche gravi.

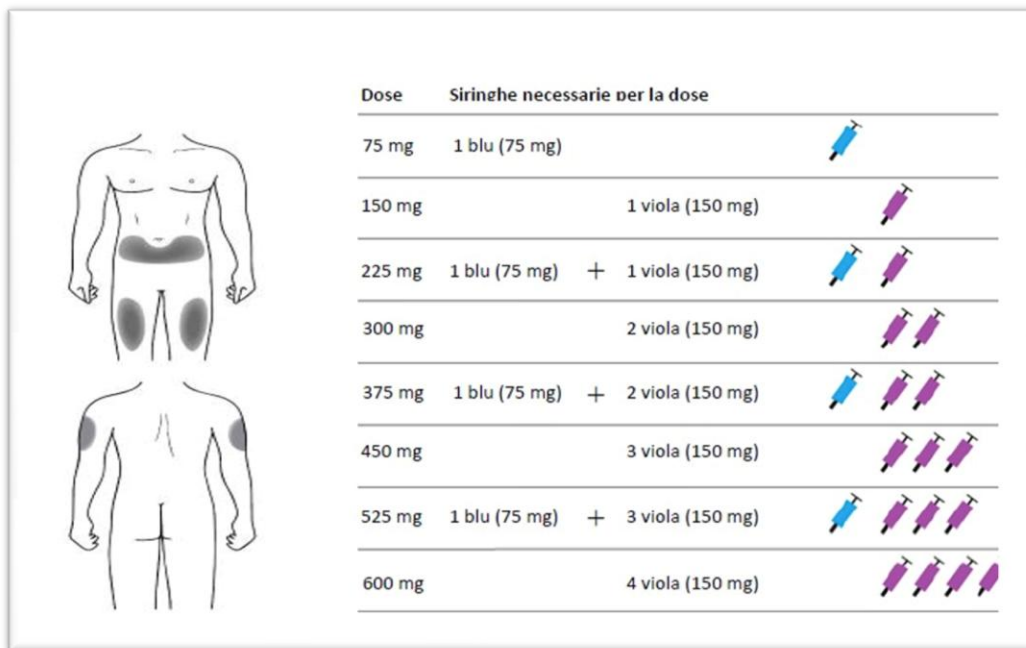
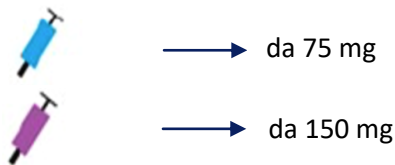


Figura 6. Siti di iniezione e numero di siringhe pre-riempite da somministrare in funzione della dose:



Omalizumab è altresì indicato:

Rinosinusite Cronica

con polipi nasali (CRSwNP) severa



pazienti adulti (età ≥ 18 anni) per i quali la terapia con cortico-steroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia



Orticaria cronica spontanea (CSU)

pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1; tale indicazione solo per Xolair 150 mg.

MEPOLIZUMAB

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilico refrattaria severa in adulti, adolescentie bambini di età pari o superiore a 6 anni.

CRITERI DI ELIGIBILITA'

Condizioni di utilizzo:

1. >150 eosinofili/ mmc in assenza di trattamento steroideo sistemico ed almeno un valore $> di 300$ eosinofili/mmc nell'anno precedente.
2. Il paziente ha ricevuto terapia continuativa con steroidi per via orale in aggiunta alla terapia inalatoria massimale per almeno 6 mesi nell'ultimo anno (condizione applicabile solo per gli adulti a partire dai 18 anni di età).

OPPURE

3. Il paziente ha avuto almeno due esacerbazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria nei dodici mesi precedenti (dai 12 anni), o nonostante la massima terapia inalatoria tollerata (dai 6 agli 11 anni).



Devono essere soddisfatte le condizioni al punto 1 ed almeno una delle condizioni ai punti 2 e 3.

POSOLOGIA

⇒ **Adulti e adolescenti ≥ 12 anni:**

La dose raccomandata di Mepolizumab è di 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni quattro settimane.

⇒ **Bambini tra 6-11 anni:**

La polvere per soluzione iniettabile è la sola somministrabile a questa popolazione, la dose è di 40 mg, somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

NOTA BENE: ai sensi della circolare n. 39891 del 16/09/2020 si indica la possibilità di autosomministrazione di Mepolizumab se il paziente è addestrato correttamente sulle modalità di iniezione.



Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità

Il/la Paziente soddisfa tutte le condizioni sottostanti:

- età ≥ 6 aa
 >150 eosinofili/mmc attuale in assenza di trattamento steroideo sistemico e almeno un valore > 300 eosinofili/mmc nell'anno precedente

e (indicare almeno una delle due condizioni sotto specificate)

- Ha avuto almeno 2 riacutizzazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria (trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero) nei 12 mesi precedenti (Step 4-5 di GINA, dai 12 anni), o nonostante la massima terapia inalatoria tollerata (dai 6 agli 11 anni)

oppure

- Ha ricevuto terapia continuativa con steroidi per via orale in aggiunta alla terapia inalatoria massimale per almeno 6 mesi nell'ultimo anno (condizione applicabile solo per gli adulti dai 18 anni di età)

Prescrizione

<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> prosecuzione terapia: <input type="checkbox"/> con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche
Farmaco	Posologia
<input type="checkbox"/> 1 penna preriempita SC 100 mg 1 ml <input type="checkbox"/> 1 siringa preriempita SC 100 mg 1 ml <input type="checkbox"/> 1 flaconcino SC 100 mg <input type="checkbox"/> 1 siringa preriempita SC 40 mg/0,4 ml	<u>Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni</u> <input type="checkbox"/> 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane. <u>Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni</u> <input type="checkbox"/> 40 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

La necessità di continuare la terapia deve essere presa in considerazione, **almeno con cadenza annuale**, sulla base di quanto stabilito dal medico nella valutazione della severità della malattia del paziente ed in base al livello di controllo delle riacutizzazioni.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

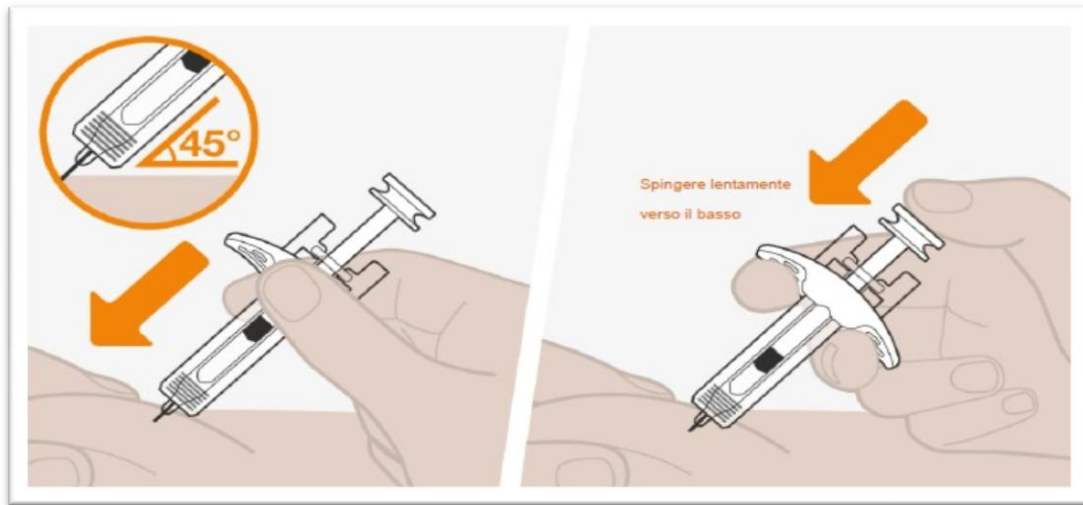
Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

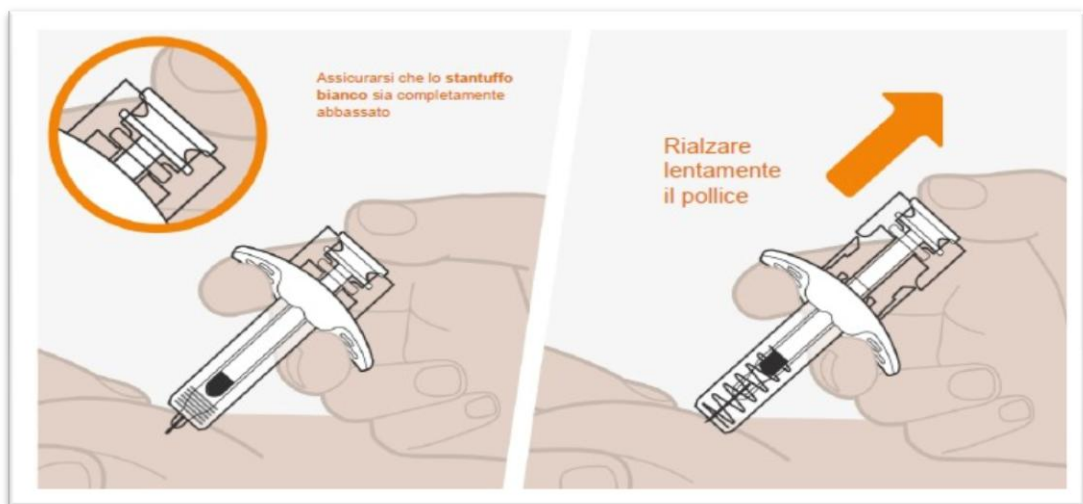
24A00147



MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE MEPOLIZUMAB SIRINGA PRERIEMPITA



1. Usare la mano libera per pizzicare la pelle intorno al sito di iniezione.
2. Tenere la pelle schiacciata durante l'iniezione.
3. Inserire l'intero ago nella cute con un angolo di 45°.
4. Muovere il pollice sullo stantuffo e spingere lentamente verso il basso per iniettare la dose completa.



5. Assicurarsi che lo stantuffo sia spinto fino in fondo.
6. Sollevare lentamente il pollice.
7. Una volta terminato rilasciare la pelle pizzicata.

Mepolizumab è altresì indicato:



Rinosinusite Cronica con poliposi nasale (CRSwNP) severa

pazienti adulti, nei quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia



Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/ remittente o refrattaria

pazienti di età pari o superiore a 6 anni come terapia aggiuntiva



Sindrome ipereosinofila (HES)

pazienti adulti non adeguatamente controllati, senza una causa secondaria non ematologica identificabile.

BENRALIZUMAB

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofila severa, non adeguatamente controllata dall'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.

CRITERI DI ELIGIBILITA'

Condizioni di utilizzo:

1. Il paziente ha un valore di eosinofili $\geq 300/mmc$ in assenza di trattamenti steroidei sistemici.
2. Il paziente ha avuto nei 12 mesi precedenti alla terapia almeno due esacerbazioni di asma (nonostante la massima terapia inalatoria trattate con steroide sistemico) che hanno portato al ricovero.

OPPURE

3. Il paziente ha ricevuto una terapia continuativa con steroide per via orale, in aggiunta alla massima terapia inalatoria nell'ultimo anno.



Devono essere soddisfatte le condizioni al punto 1 ed almeno una delle condizioni ai punti 2 e 3.

POSOLOGIA

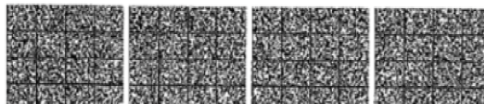
La dose raccomandata è di 30mg somministrati per iniezione sottocutanea, ogni 4 settimane per le prime tre dosi e successivamente ogni 8 settimane.

NOTA BENE: ai sensi della circolare n. 39891 del 16/09/2020 si indica la possibilità di autosomministrazione di "Fasenra Pen" previa corretta informazione del paziente sulle modalità di somministrazione e sul riconoscimento delle reazioni avverse allergiche gravi.

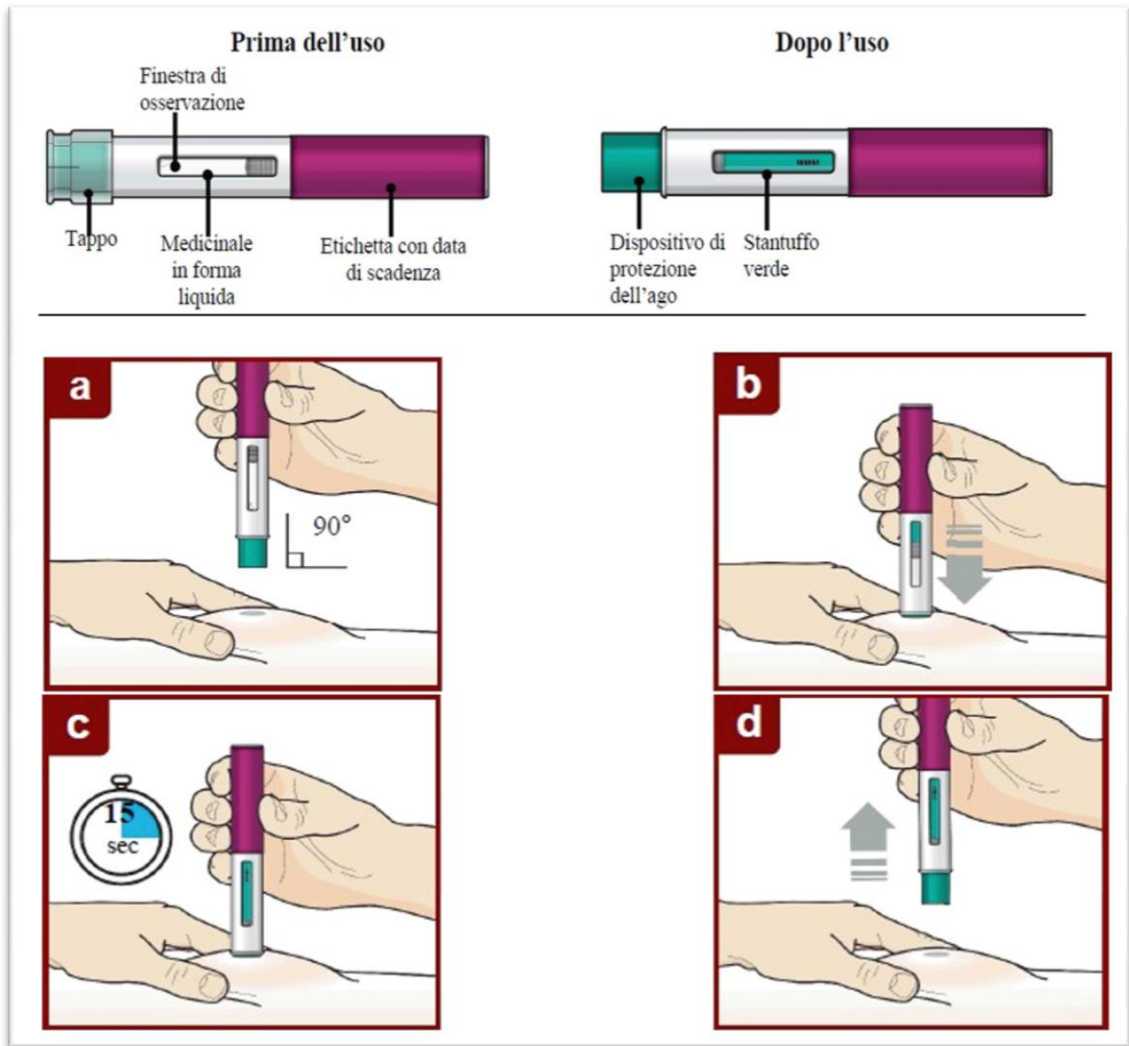
ALLEGATO

PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE SSN DI FASENRA (BENRALIZUMAB) NELL'ASMA GRAVE EOSINOFILICO REFRAATTARIO	
Centro prescrittore _____	
Medico prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel. _____ e-mail _____	
Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____ sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice fiscale _____ Residente a _____	
_____ Tel. _____	
Regione _____	
ASL di residenza _____ Prov. _____	
Medico di Medicina Generale _____	
Indicazione rimborsata SSN	
Il trattamento con Fasenna (benralizumab) a carico del SSN è limitato ai pazienti adulti con asma grave eosinofilo refrattario che rispondono alle seguenti caratteristiche:	
Il/La paziente	
1. ha un valore di eosinofili $\geq 300/\text{mmc}$ in assenza di trattamento steroideo sistemico	
2. ha avuto nei 12 mesi precedenti almeno due esacerbazioni d'asma nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 del documento GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero	
3. ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla massima terapia inalatoria nell'ultimo anno	
Dovranno essere soddisfatte le condizioni al punto 1 ed almeno una delle condizioni ai punti 2 e 3.	
Il trattamento con Fasenna nell'asma grave eosinofilo (non controllato o refrattario), deve essere iniziato da specialisti esperti (pneumologo, allergologo, immunologo), a seguito di diagnosi circostanziata, valutazione clinica di gravità e valutazione della risposta a terapia standard.	
Prescrizione:	
Fasenna 30 mg soluzione per iniezione s.c. in siringa preriempita (una somministrazione ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente una ogni 8 settimane)	
n. siringhe preriempite _____	
Durata prevista del trattamento (mesi) _____	
<u>La validità temporale del Piano Terapeutico è di dodici mesi</u>	
Data _____	
Timbro e firma del medico ospedaliero o del medico specialista prescrittore	

I9A00829



MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE BENRALIZUMAB PENNA PRERIEMPIUTA



1. Posizionare il dispositivo della "Faserra Pen" a 90° rispetto alla cute, assicurandosi di poter visualizzare la finestra di osservazione.
2. Premere con decisione (si sentirà un "clic"), lo stantuffo verde si muoverà verso il basso nella finestra di osservazione durante l'iniezione.
3. Tenere premuto saldamente per 15 secondi, a questo punto si sentirà un secondo "clic", e lo stantuffo verde riempirà del tutto la finestra di osservazione.
4. Sollevare la "Faserra Pen" verso l'alto, in tal modo il dispositivo di protezione dell'ago scivolerà verso il basso e si bloccherà sopra l'ago.

DUPILUMAB

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento è indicato nella terapia aggiuntiva di mantenimento per l'asma grave negli adulti e negli adolescenti pari o superiore a 12 anni.

CRITERI DI ELEGIBILITA'

Condizioni di utilizzo:

1. Valore degli eosinofili $\geq 150/\text{mmc}$;

OPPURE

2. Valore di FeNO > 25 ppm;
3. Il paziente ha avuto nei 12 mesi precedenti almeno due esacerbazioni d'asma nonostante la massima terapia inalatoria trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero (dose alta per età > 12 anni, medio-alta fra 6-11 anni);

OPPURE

4. Il paziente ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale per almeno 6 mesi (> 18 anni) e almeno 1 mese per età compresa fra 6 e 17 anni, in aggiunta alla massima terapia inalatoria nell'ultimo anno.




Devono essere soddisfatte almeno una della due condizioni ai punti 1 e 2 ed almeno una condizione ai punti 3 e 4.


POSOLOGIA


- ⇒ Per pazienti con asma grave in trattamento con corticosteroidi orali una dose iniziale di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da 300 mg somministrati a settimane alterne come iniezione sottocutanea.
- ⇒ Per tutti gli altri pazienti una dose iniziale di 400 mg (due iniezioni da 200 mg), seguita da 200 mg somministrati a settimane alterne come iniezione sottocutanea.


NOTA BENE: la terapia con Dupilumab deve essere iniziata da operatori sanitari esperti. Successivamente, il medico abilitato alla prescrizione potrà decidere se continuare la somministrazione della terapia da parte di un operatore sanitario oppure considerare l'avvio dei pazienti all'autosomministrazione previa adeguata formazione. In tal caso, la distribuzione diretta verrà effettuata dal centro prescrittore per i primi due mesi di terapia e dall'Asp di residenza per il restante periodo di trattamento.

Si ricorda che il Dupilumab è, altresì, indicato:

 **Dermatite atopica grave**
pazienti adulti, adolescenti e bambini di età compresa tra 6 e 11 anni elegibili per la terapia sistemica

 **Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) severa**
pazienti adulti, nei quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia

 **Prurigo nodulare (ND)**
pazienti adulti con prurigo nodulare da moderato a severo eleggibili per la terapia sistemica

 **Esofagite eosinofila**
pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con un peso di almeno 40 kg, non adeguatamente controllati da, intolleranti a, o che non sono candidati per la terapia farmacologica convenzionale

PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI DUPILUMAB (Dupixent®) NELL'ASMA SEVERO

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura dei centri ospedalieri individuati dalle Regioni e Province Autonome o di medici specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo o pediatra) operanti in regime SSN.

Centro prescrittore _____
Medico prescrittore (cognome, nome) _____
Tel. _____ e-mail _____

Paziente (cognome, nome) _____		
Data di nascita _____	Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Codice fiscale _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Tel. _____	
ASL di residenza _____	Regione _____	Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____ recapito Tel. _____		

Indicazione autorizzata

Adulti e adolescenti: Dupixent® è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma severo con infiammazione di tipo 2, caratterizzato da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) - vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni: Dupixent è indicato nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni come trattamento di mantenimento aggiuntivo per asma severo con infiammazione di tipo 2 caratterizzato da aumento degli eosinofili ematici e/o aumento della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dose da media ad alta più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento

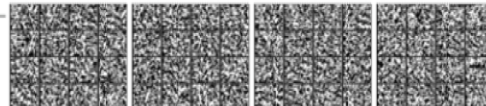
Indicazione rimborsata SSN

Dupixent® come trattamento aggiuntivo di mantenimento a carico del SSN è limitato ai pazienti adulti, agli adolescenti e ai bambini, e di età pari o superiore a 6 anni con asma grave con infiammazione di tipo 2 che rispondono alle seguenti caratteristiche:

- eosinofili ematici ≥ 150 /mmc **OPPURE** ossido nitrico esalato > 25 ppm;
- almeno due esacerbazioni d'asma trattate con steroidi sistemici o che hanno richiesto il ricovero nonostante la massima terapia inalatoria (dose alta per età > 12 aa, dose medio-alta per età fra 6 e 11 aa) nei 12 mesi precedenti, **OPPURE** ha ricevuto, nell'ultimo anno, una terapia continuativa con steroidi per via orale per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e per almeno 1 mese per età compresa fra i 6 e i 17 anni, in aggiunta alla terapia inalatoria.

Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità (da compilare solo in caso di prima prescrizione)

<input type="checkbox"/> età fra 6 e 11 anni	<input type="checkbox"/> età fra 12 e 17 anni	<input type="checkbox"/> età ≥ 18 anni
Al paziente è stata diagnosticata asma grave con infiammazione di tipo 2 che rispondono alle seguenti caratteristiche: (dovrà essere soddisfatta almeno una delle condizioni al punto 1 e 2 ed almeno una delle condizioni ai punti 3 e 4)		
1	<input type="checkbox"/> ha un valore di eosinofili ≥ 150 /mmc	
2	<input type="checkbox"/> ha un valore di FeNO > 25 ppm	
3	<input type="checkbox"/> ha avuto, nei 12 mesi precedenti, almeno 2 esacerbazioni d'asma trattate con steroidi sistemici o che hanno richiesto ricovero nonostante <input type="checkbox"/> l'alto dosaggio della terapia inalatoria* (step 4 e 5 delle LG GINA) (per età ≥ 12 aa) <input type="checkbox"/> il medio - alto dosaggio della terapia inalatoria* (per età fra 6 e 11 anni)	
4	<input type="checkbox"/> ha ricevuto, negli ultimi 12 mesi, <input type="checkbox"/> una terapia con steroidi per via orale continuativa per almeno 6 mesi, in aggiunta alla terapia inalatoria (per età ≥ 18 anni) <input type="checkbox"/> un ciclo di terapia con steroidi per via orale di almeno 1 mese (per età compresa fra i 6 e i 17 anni)	
* per la definizione di alto o medio dosaggio della terapia inalatoria fare riferimento alle relative sezioni per adulti e pediatrica delle linee guida GINA.		



Prescrizione negli adulti e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 17 anni)		
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione <input type="checkbox"/> Prosecuzione terapia:		
Posologia		
Dose iniziale <input type="checkbox"/> 600* mg (2 iniezioni da 300 mg sc) <input type="checkbox"/> 400 mg (2 iniezioni da 200 mg sc) Eventuali note _____		* da riservare ai seguenti scenari clinici - pazienti con asma severo e in trattamento con corticosteroidi orali; - pazienti con asma severo e comorbidità di dermatite atopica da moderata a severa; - pazienti adulti con comorbidità di rinosinusite cronica severa con poliposi nasale.
Dosi successive (da iniziare dopo due settimane dalla dose iniziale) <input type="checkbox"/> 300* mg a settimane alterne sc <input type="checkbox"/> 200 mg a settimane alterne sc Eventuali note _____		
Confezioni di dupilumab prescrivibili		
<input type="checkbox"/> 300mg SC – siringa preriempita <input type="checkbox"/> 300mg SC – penna preriempita <input type="checkbox"/> 200mg SC – siringa preriempita <input type="checkbox"/> 200mg SC – penna preriempita		
Prescrizione nei bambini (età compresa tra 6 e 11 anni) [§]		
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione <input type="checkbox"/> Prosecuzione terapia		
Posologia		
da 15 a meno di 30 kg: <input type="checkbox"/> 300 mg ogni 4 settimane _____ Eventuali note _____	da 30 a meno di 60 kg: <input type="checkbox"/> 200 mg ogni 2 settimane <input type="checkbox"/> 300 mg ogni 4 settimane _____ Eventuali note _____	Da ≥ 60 kg: <input type="checkbox"/> 200 mg ogni 2 settimane _____ Eventuali note _____
Confezioni di dupilumab prescrivibili		
<input type="checkbox"/> 300mg SC – siringa preriempita <input type="checkbox"/> 200mg SC – siringa preriempita		

[§]Per i pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età) con asma e dermatite atopica severa in comorbidità, secondo l'indicazione approvata, deve essere seguita la posologia della Dermatite Atopica nei Bambini

NB. La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

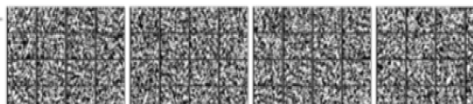
Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

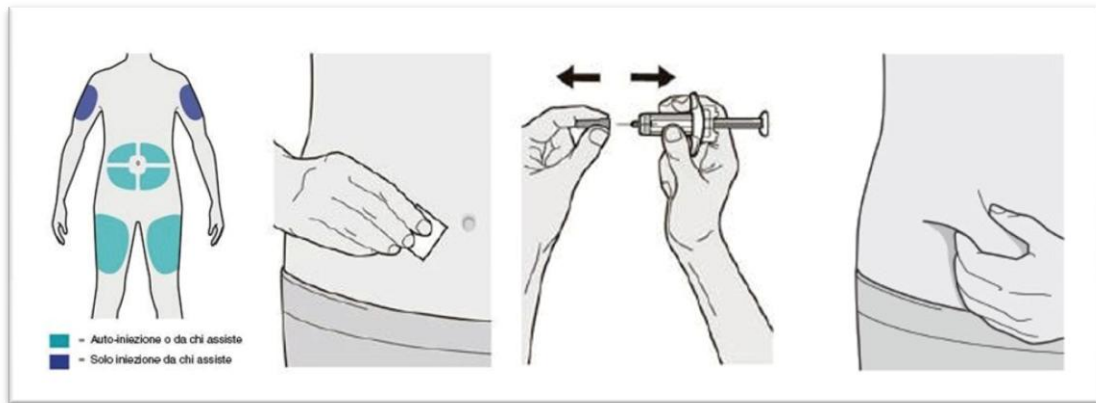
Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

24A05866



MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DUPILUMAB SIRINGA PRERIEMPITA



1. Togliere la siringa dalla confezione prendendola dal centro del corpo della siringa.
2. Guardare il medicinale attraverso la finestra di controllo, verificando che il liquido sia limpido e dall'incolore al giallo chiaro.
3. Appoggiare la siringa su una superficie piana per almeno 45 minuti ed aspettare che arrivi a temperatura ambiente.
4. Scegliere il sito di iniezione: si può praticare l'iniezione nella coscia o nella pancia, mantenendo una distanza di 5 cm attorno all'ombelico; cambiare il sito di iniezione ad ogni iniezione.
5. Lavarsi le mani e disinfettare il sito di iniezione con una garza imbevuta di alcol.
6. Tenere la siringa a livello del corpo e togliere il cappuccio copriago.



7. Pizzicare un lembo di pelle nel sito di iniezione.
8. Inserire l'ago completamente ad un angolo di circa 45°.
9. Spingere lo stantuffo verso il basso lentamente finché la siringa non è vuota.
10. Sollevare il pollice per rilasciare lo stantuffo ed estrarre l'ago dal sito di iniezione.
11. Gettare la siringa ed il cappuccio copriago in un contenitore.

TEZEPELUMAB

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il Tezepelumab è indicato come trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

CRITERI DI ELEGIBILITA'

Condizione di utilizzo:

- paziente con asma refrattario severo di età pari o superiore ai 12 anni che ha presentato nell'anno precedente almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero;

OPPURE

- ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale per il trattamento dell'asma per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e per almeno 1 mese per età compresa fra i 12-17 anni, in aggiunta alla terapia inalatoria.

POSOLOGIA

⇒ Adulti e adolescenti (≥ 12 anni): la dose raccomandata è di 210 mg di tezepelumab tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

In caso di Dose dimenticata è necessario somministrarla il prima possibile. Successivamente, il paziente può riprendere il dosaggio nel giorno di somministrazione programmato. Se il momento della dose successiva è già passato, somministrare come programmato. Non deve essere somministrata una dose doppia.

NOTA BENE: ai sensi della circolare n. 39891 del 16/09/2020 si indica la possibilità di auto-somministrazione di Tezepelumab previa informazione nella tecnica di iniezione sottocutanea e sul riconoscimento delle reazioni avverse allergiche gravi.

**PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE SSN DI TEZSPIRE (TEZEPelumAB)
NELL'ASMA GRAVE**

*Da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura dei centri ospedalieri individuati dalle Regioni e Province autonome
o medici specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra) operanti nell'ambito del Servizio Sanitario
Regionale*

Centro prescrittore _____	
Medico prescrittore (cognome, nome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (cognome, nome) _____	
Data di nascita _____	sex M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> peso (Kg) _____ altezza (cm) _____
Codice fiscale _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Tel. _____
ASL di residenza _____	Regione _____ Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____ recapito Tel. _____	

Indicazione autorizzata:

Tezspire è indicato come trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

Indicazione rimborsata SSN:

Trattamento limitato ai pazienti con asma refrattario severo di età pari o superiore ai 12 anni che hanno presentato nell'anno precedente tutte le seguenti condizioni:

- ha avuto almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 del documento GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero

oppure

- ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale per il trattamento dell'asma per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e per almeno 1 mese per età compresa fra i 12 e i 17 anni, in aggiunta alla terapia inalatoria



Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità (da compilare solo in caso di prima prescrizione)

Il/la Paziente soddisfa tutte le condizioni sottostanti:

- età ≥ 12 aa
- ≥ 2 esacerbazioni di asma nei 12 mesi precedenti trattate con steroidi sistemici o che hanno richiesto ricovero nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 del documento GINA)

oppure

- ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale per il trattamento dell'asma per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e per almeno 1 mese per età compresa fra i 12 e i 17 anni, in aggiunta alla terapia inalatoria

Prescrizione

<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> prosecuzione terapia: <input type="checkbox"/> con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche
Farmaco	Posologia
<input type="checkbox"/> tezepelumab 210 mg - Soluzione per iniezione - 1,91 ml (110 mg/ml) -uso SC - 1 siringa preriempita <input type="checkbox"/> tezepelumab 210 mg - Soluzione per iniezione - 1,91 ml (110 mg/ml) -uso SC - 1 penna preriempita	<input type="checkbox"/> 210 mg tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane

Nota: Nei pazienti che rimangono non controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per la terapia di mantenimento, prima di iniziare il trattamento con un farmaco biologico è necessaria una caratterizzazione del fenotipo clinico e l'endotipo di malattia.

Gli studi clinici hanno mostrato che l'efficacia di tezepelumab nel ridurre il tasso di riacutizzazioni severe risulta maggiore all'aumentare della conta degli eosinofili ematici e dei valori di FeNO.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

È opportuna una valutazione periodica, in accordo al RCP, sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi e va considerata la sospensione del trattamento in caso di mancata risposta.

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

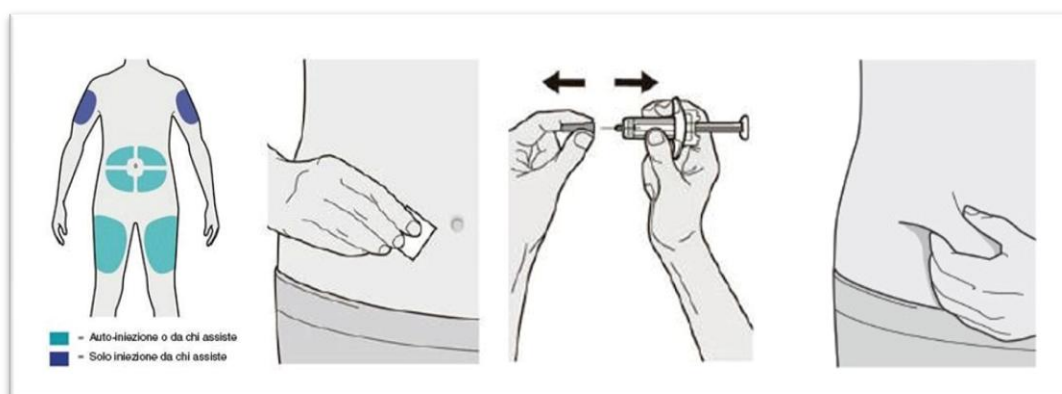
La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

Data _____

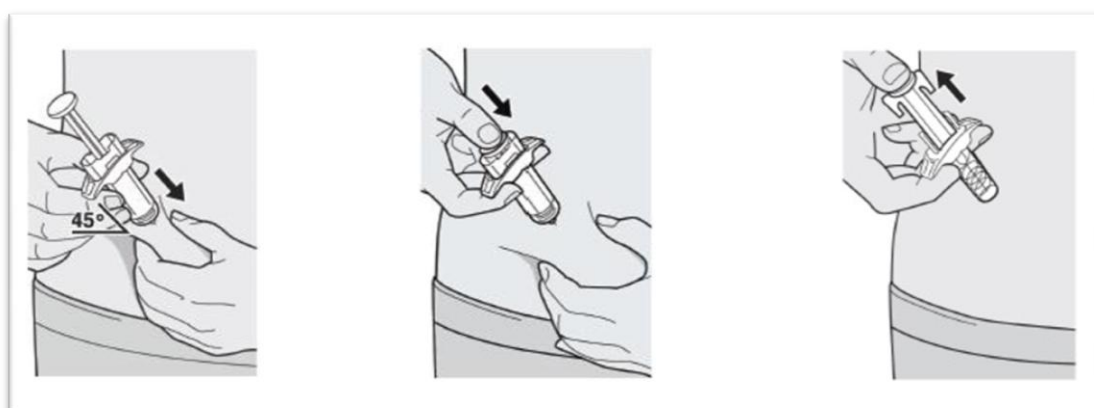
Timbro e firma del medico prescrittore



MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE TEZEPELUMAB CON SIRINGA PRERIEPITA



1. Togliere la siringa dalla confezione prendendola dal centro del corpo della siringa.
2. Guardare il medicinale attraverso la finestra di controllo, verificando che il liquido sia limpido e dall'incolore al giallo chiaro.
3. Appoggiare la siringa su una superficie piana per almeno 45 minuti ed aspettare che arrivi a temperatura ambiente.
4. Scegliere il sito di iniezione: si può praticare l'iniezione nella coscia o nella pancia, mantenendo una distanza di 5 cm attorno all'ombelico; cambiare il sito di iniezione ad ogni iniezione.
5. Lavarsi le mani e disinfettare il sito di iniezione con una garza imbevuta di alcol.
6. Tenere la siringa a livello del corpo e togliere il cappuccio copriago.



7. Pizzicare un lembo di pelle nel sito di iniezione.
8. Inserire l'ago completamente ad un angolo di circa 45°.
9. Spingere lo stantuffo verso il basso lentamente finché la siringa non è vuota.
10. Sollevare il pollice per rilasciare lo stantuffo ed estrarre l'ago dal sito di iniezione.
11. Gettare la siringa ed il cappuccio copriago in un contenitore.