

DOCUMENTO AMD-SID RELATIVO ALLE MODALITA' DI ACCESSO IN OSPEDALE PER LA SOMMINISTRAZIONE DI TEPLIZUMAB PER USO COMPASSIONEVOLLE

In data 17 ottobre l'Ufficio APA (Area Pre Autorizzazione) di AIFA, si è dichiarato pronto a recepire eventuali richieste relative al *programma nominale in uso compassionevole di Teplizumab in Italia*. Tale terapia potrà essere somministrata a persone di **età > 8 anni**, positive ad almeno **due autoanticorpi** associati al diabete tipo 1 (GADA, IA-2A, IAA e ZnT8A) e con **disglicemia** definita in soggetti adulti come glicemia a digiuno compresa tra 100-125 mg/dl, glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio compresa tra 140-199 mg/dl e HbA1c compresa tra 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo dosaggio allineato con IFCC) in accordo agli Standard di Cura Italiani per la Cura del Diabete Mellito.

Il presente documento descrive un possibile percorso da attivare presso il Centro identificato a livello regionale per la somministrazione di Teplizumab ai soggetti candidati.

Strutturazione del percorso

- Pianificare:
 - Day-Hospital (DH) Terapeutico, 14 giorni di accesso consecutivi: il DH Terapeutico è una modalità di ricovero diurno che consente l'erogazione di cure sanitarie che non possono essere eseguite in regime ambulatoriale e che prevedono accessi multipli. Ogni Regione può adottare regolamenti specifici per l'organizzazione della gestione del DH pur nel rispetto della normativa nazionale (DPCM 12 gennaio 2017);

Oppure

 - Modalità mista Ricovero in elezione + DH Terapeutico: la suddivisione dei giorni da trascorrere in regime di Ricovero/DH è a discrezione del medico;
- Identificare Site staff: Medico, Infermiere, Farmacista, Infermiere Unità Farmaci Antiblastici (UFA) ove disponibile;
- Programmare preferibilmente la prima infusione di Teplizumab di lunedì poiché i possibili eventi avversi più comuni si manifestano generalmente nei primi 5 giorni del trattamento;
 - Sindrome da rilascio di Citochine
 - Gravi Infezioni
 - Linfopenia
 - Reazioni da Ipersensibilità
- Pianificare la preparazione di Teplizumab. La preparazione può essere gestita dall'Infermiere dello staff o dall'Infermiere UFA ove disponibile o se richiesto dalla Azienda Ospedaliera;
- Considerare l'attivazione della reperibilità/straordinario per lo staff per le giornate di sabato e domenica (infusione per 14 giorni consecutivi);
- Verificare i criteri di eleggibilità del potenziale candidato al trattamento;
- Pianificare esami ematochimici prima e durante l'infusione di Teplizumab per valutare l'inizio e la prosecuzione del trattamento stesso:
 - Emocromo completo
 - Transaminasi
 - Bilirubina
 - Test di gravidanza per donne in età fertile (il giorno della prima infusione)
 - Test Antigenico per COVID (il giorno della prima infusione)

È a discrezione del clinico la richiesta di altri esami ematochimici;
- Identificare i possibili codici da utilizzare che sono:
 - Codici ICD-9 CM
 - ✓ 790.21 alterazione test rapido della glicemia
 - ✓ 790.22 alterazione del test da carico orale di glucosio

- ✓ 790.29 altre anomalie glicemiche (pre-diabete SAI, Iperglicemia SAI, anomalie glicemiche SAI)
- ✓ 279.9 disordini non specificati dei meccanismi immunitari
- Codici di intervento
 - ✓ 99.2 Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche (iniezione o infusione somministrata per via ipodermica, intramuscolare, endovenosa –locale o sistemica)
 - ✓ 99.29 Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche

Passaggi Preliminari alla somministrazione di Teplizumab

1. Il Medico che seleziona il soggetto eleggibile sottomette la richiesta all'azienda produttrice di Teplizumab tramite link dedicato con rationale medico;
2. L'azienda produttrice del farmaco richiede documentazione del Medico richiedente, verifica i criteri di eleggibilità e la storia clinica del paziente;
3. Sulla base della revisione della documentazione ricevuta, l'azienda produttrice del farmaco esprime parere positivo o negativo;
4. In caso affermativo, il Medico richiedente riceve dall'azienda produttrice del farmaco la documentazione necessaria (inclusa la lettera di fornitura gratuita del farmaco) per poter sottoporre la richiesta al Comitato Etico di riferimento;
5. In caso di esito positivo del Comitato Etico di riferimento, il Medico richiedente attiva la richiesta del farmaco tramite portale dedicato;
6. Prima della somministrazione di Teplizumab la Direzione Medica dell'azienda produttrice del farmaco eroga al Medico richiedente e al suo Site Staff (Medico, Infermiere, Farmacista, Infermiere di UFA ove coinvolto) il training scientifico obbligatorio (inclusa la farmacovigilanza);

I primi 4 punti si ripetono per ogni nuova richiesta sottomessa dallo stesso Medico richiedente

Documentazione da presentare al proprio Comitato Etico ai fini della richiesta di Teplizumab per uso compassionevole

- Motivazione clinica della richiesta;
- Schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche;
- Dati relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia (letteratura scientifica);
- Informativa e modulo di consenso per il paziente/caregiver;
- Informativa e modulo di consenso per il paziente/caregiver per il trattamento dei dati personali;
- Dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice del farmaco alla fornitura gratuita del medicinale fornita da azienda di riferimento;
- Lettera al Medico curante;
- IB (Investigator's Brochure)/RCP (Riassunto delle Caratteristiche del prodotto) del medicinale richiesto in uso compassionevole fornita dall'azienda produttrice del farmaco;
- Certificazione di produzione del medicinale secondo le norme di buona fabbricazione (GMP, Good Manufacturing Practices) fornita da azienda produttrice del farmaco;
- Curriculum vitae del Medico Richiedente;
- Nulla Osta Sanitario (NOS) per l'ingresso del medicinale dall'estero.
- Il Comitato Etico valuta la richiesta e trasmette digitalmente ad AIFA il proprio parere (non è richiesto feed-back scritto da AIFA).

- I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse;
- L'azienda produttrice del farmaco che ha fornito il medicinale è tenuta a gestire le segnalazioni.

Documenti utili:

- <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:1992-12-30;502> (Riordino della disciplina in materia sanitaria)
- <https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto> (DPCM 12 gennaio 2017, LEA)
- <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1978-12-23;833>
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761183s000lbl.pdf (Label Scheda tecnica teplizumab US)
- <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/sg> (Gazzetta Ufficiale Decreto Ministeriale 07.09.2017 uso compassionevole).
- Mehta S et al. *Horm Res Paediatr* doi:10.1159/000538775