

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. n. 42558

Palermo, 20.09.2022

Oggetto: Aggiornamento n. 74 del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

All'AIOP

A Federfarma Sicilia

e p.c. Al Referente Tecnico della C.U.C.

LORO SEDI

Nelle more della predisposizione del provvedimento di aggiornamento del PTORS, dopo aver esaminato la documentazione pervenuta a supporto dei farmaci candidati all'inserimento nel PTORS ed effettuato il controllo circa la valenza economica ed organizzativa degli stessi ai sensi del D.A. 1733/19 art. 2, si stabilisce quanto segue:

ATC	Principio attivo	
A05AX05	Odevixibat sesquidrato (medicinale innovativo con accesso al fondo farmaci innovativi NON oncologici)	Inserito in PTORS per il "trattamento della Colestasi Intraepatica Familiare Progressiva (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi". Registro AIFA. Prescrizione e dispensazione da parte dei Centri di malattie rare di cui al D.A. n. 388/2022 identificati con il codice RIG010. Per i Centri privati l'acquisto deve essere effettuato dall'ASP di pertinenza al fine di garantire l'accesso al fondo farmaci innovativi, nel rispetto delle procedure stabilite con il D.A. 686/18.
L01EB04	Osimertinib (medicinale innovativo con accesso al fondo farmaci innovativi oncologici)	Viene approvata la seguente estensione delle indicazioni: "trattamento adiuvante, in monoterapia, dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IB-IIIa il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)". Registro AIFA. Prescrizione da parte dei Centri di cui all'allegato

ATC	Principio attivo	
		<p>3 del DA 1766/11 e s.m.i.</p> <p>Per i Centri privati l'acquisto deve essere effettuato dall'ASP di pertinenza al fine di garantire l'accesso al fondo farmaci innovativi, nel rispetto delle procedure stabilite con il D.A. 686/18.</p>
L04AA25	<p>Eculizumab (<i>medicinale innovativo con accesso al fondo farmaci innovativi NON oncologici per la sola indicazione neuromielite ottica</i>)</p>	<p>Vengono approvata le seguenti estensioni delle indicazioni:</p> <p><i>“trattamento di seconda linea, dopo rituximab, del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno 1 recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 7”.</i></p> <p><i>“Trattamento di Miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell’acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Severità di malattia almeno di grado III alla MGFA;- Punteggio MG-ADL ≥6;</i> - <i>Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno altri due agenti immunosoppressori, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata):</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, tali da richiedere ospedalizzazione; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline; oppure</i> • <i>Necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari oppure</i> • <i>Effetti collaterali non tollerabili/comorbidità che limitano o controindicano l’uso di immunosoppressori.”</i> <p>Registro AIFA per entrambe le indicazioni terapeutiche.</p> <p>Per l'indicazione <i>“neuromielite ottica”</i> l'acquisto per i Centri privati deve essere effettuato dall'ASP di pertinenza al fine di garantire l'accesso al fondo farmaci innovativi, nel rispetto delle procedure stabilite con il D.A. 686/18. Prescrizione e somministrazione da parte delle UU.OO. di Neurologia di cui al D.D.G. n. 654 del 26/07/2022.</p> <p>Per l'indicazione <i>“miastenia gravis generalizzata”</i> prescrizione e somministrazione da parte dei Centri delle malattie rare di cui al D.A. n. 388/2022 identificati con il codice RFG101.</p> <p>Per i pazienti che hanno ben tollerato le infusioni in ospedale, si può considerare l’infusione domiciliare. La decisione in merito alla possibilità che un paziente riceva infusioni domiciliari deve essere adottata previa valutazione e raccomandazione del medico prescrittore. Le infusioni domiciliari devono essere dispensate dal Centro Prescrittore ed eseguite da un operatore sanitario qualificato.</p>
L04AA44	Upadacitinib emiidrato	<p>Viene approvata la seguente estensione delle indicazioni:</p> <p><i>“trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia</i></p>

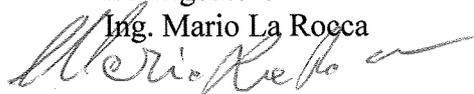
ATC	Principio attivo	
		<p><u>convenzionale e che hanno fallito* il trattamento con almeno due farmaci biologici.</u></p> <p><i>* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o di fattori che controindicano il trattamento".</i></p> <p>Prescrizione su scheda cartacea AIFA in allegato alla presente, da parte dei Centri di cui all'allegato 4 del DA 1766/11 e s.m.i. La durata massima della scheda di prescrizione è di 12 mesi. Presa in carico dei pazienti con PT redatto da Strutture fuori Regione e dispensazione da parte del Centro prescrittore.</p> <p>In caso di mancata risposta e/o intolleranza alla terapia pregressa con DMARDs la farmacia ospedaliera, ai fini della dispensazione del medicinale, dovrà acquisire l'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.</p>
L04AA54	PEG-cetacoplan	<p>Inserito in PTORS per il <i>"trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi."</i></p> <p>Registro AIFA. Prescrizione e somministrazione da parte dei Centri di malattie rare di cui al D.A. n. 388/2022 identificati con il codice RD0020.</p> <p>La terapia deve essere iniziata sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nella gestione dei pazienti con disturbi ematologici. Per i pazienti che hanno ben tollerato l'infusione in centri di trattamento specializzati devono essere prese in considerazione l'auto-somministrazione e l'infusione domiciliare. La decisione in merito alla possibilità di auto-somministrazione e di infusione domiciliare deve essere adottata previa valutazione e raccomandazione del medico curante.</p> <p>Le infusioni domiciliari devono essere dispensate dal Centro Prescrittore ed eseguite da un operatore sanitario qualificato.</p>
L01XC33	Cemiplimab	<p>Vengono approvate le seguenti estensioni delle indicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>"trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (la BCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI)";</i> • <i>"trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con espressione di PD-L1 (in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali), senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano: NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure NSCLC metastatico".</i> <p>Registro AIFA per entrambe le indicazioni terapeutiche. Per l'indicazione <i>"carcinoma basocellulare"</i> prescrizione da parte dei Centri già individuati per l'impiego del vismodegib il cui elenco è pubblicato sul sito istituzione dell'Assessorato della Salute. Eventuali ulteriori Centri potranno essere individuati previa formale richiesta, da inviare a firma del Direttore Generale aziendale ai sensi del DA 314/16.</p> <p>Per l'indicazione <i>"cancro del polmone non a piccole cellule"</i> prescrizione da parte dei Centri di cui all'allegato 3 del DA 1766/11 e s.m.i.</p>

ATC	Principio attivo	
M05BX06	Romosozumab	<p>Inserito in PTORS per la <i>“prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche”</i>.</p> <p>Romosozumab è rimborsato esclusivamente ai sensi della Nota AIFA 79 (allegata alla presente), nonché in assenza di pregressi eventi cardio- e cerebrovascolari o presenza di rischio cardiovascolare elevato (definito come rischio $\geq 20\%$ secondo le carte del rischio del progetto CUORE).</p> <p>Prescrizione su PT <i>web-based</i> da parte delle UU.OO. di Ortopedia e Geriatria delle Aziende Sanitarie e dell’U.O.C. di Medicina Interna dell’AOU Policlinico <i>“G. Rodolico – San Marco”</i> (centro di riferimento regionale di prevenzione, diagnosi e cura dell’osteoporosi e delle altre patologie del metabolismo osseo), previa attestazione dell’assenza del rischio cardiovascolare ai sensi delle Carte del Italiane del Progetto Cuore. La durata massima del PT è di 12 mesi non rinnovabili. Dispensazione da parte del Centro Prescrittore.</p>
N03AX24	Cannabidiolo	<p>Viene approvata la seguente estensione delle indicazioni: <i>“terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche refrattarie associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età. La rimborsabilità è limitata al trattamento dei pazienti che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due diversi farmaci antiepilettici”</i>.</p> <p>Prescrizione su PT cartaceo AIFA, in allegato, da parte dei Centri delle malattie rare di cui al D.A. n. 388/2022 identificati con il codice RN0750.</p> <p>La suddetta scheda sostituisce quella di cui alla nota prot. n. 32665 del 12/07/2021 – Aggiornamento n. 61 del PTORS. Dispensazione diretta dall’ASP di residenza del paziente.</p>
L04AC19	Satralizumab	<p>Viene approvata la seguente estensione delle indicazioni: <i>“Negli adolescenti dai 12 ai <18 anni di età: in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS) per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG) (come da indicazione autorizzata) e con punteggio di EDSS basale ≤ 6.5.”</i></p> <p><i>Nei pazienti che iniziano il trattamento in età adulta: trattamento di seconda linea dopo rituximab, o in caso di controindicazioni all’utilizzo di rituximab, in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina 4 (AQP4), storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi dodici mesi e un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 6.5.”</i></p> <p>Registro AIFA. Prescrizione e dispensazione da parte delle UU.OO. di Neurologia di cui al D.D.G. n. 654 del 26/07/2022.</p>

Si ribadisce che, ai sensi di quanto disposto nell’allegato al DA 1611 del 25 luglio 2019, l’inserimento in PTORS dei suddetti medicinali è subordinato all’assegnazione del Codice Identificativo Gara (CIG) da parte della Centrale Unica di Committenza.

Si dispone altresì che per i farmaci erogati in DPC l’inserimento in PTORS è subordinato all’assegnazione del CIG dall’ASP Capofila.

Il Dirigente Generale
Ing. Mario La Rocca




<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	Prosecuzione terapia:	
	con modifiche <input type="checkbox"/>	senza modifiche <input type="checkbox"/>
Upadacitinib	Posologia	Durata
	La dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg una volta al giorno.	

Prescrizione

La validità della scheda di prescrizione è al massimo di 12 mesi dalla data di compilazione.

Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

22A04621

DETERMINA 3 agosto 2022.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Retsevmo», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 568/2022).

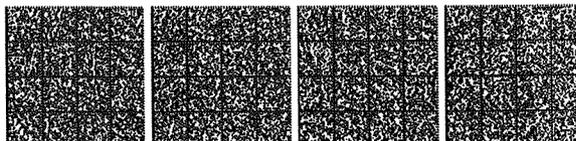
IL DIRIGENTE
DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;



NOTA 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche

Fratture vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥ 3 fratture	Teriparatide ^e	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisione o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore < -2,5 (< -2,0 se ≥ 2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi ≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥ 2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥ 20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romozosumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antiassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

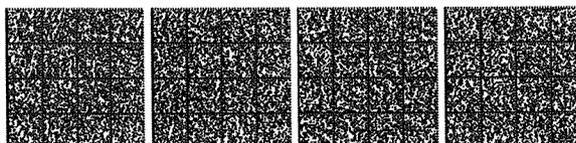
Fratture non vertebrali e non femorali

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore < -2,5 + anamnesi ≥ 2 fratture non vertebrali + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥ 20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romozosumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antiassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		



Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:

Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ≤ -4	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato,	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	
T-score colonna o femore ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, m. di parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			
<u>a</u>	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.		
<u>b</u>	Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa in genere sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%) mentre per il romosozumab – in aderenza alle caratteristiche della popolazione studiata - si attribuisce un valore decisionale diverso per le fratture lievi o per le fratture di severità moderata o grave.		
<u>c</u>	Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.		
<u>d</u>	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.		
<u>e</u>	Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico della durata di 12 mesi, rinnovabile, da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.		
<u>f</u>	Per il romosozumab la nota si applica (in soggetti di sesso femminile) su diagnosi e piano terapeutico fino alla durata massima di 12 mesi non rinnovabile, su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).		
<u>g</u>	Per il teriparatide la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.		



CONSIDERAZIONI GENERALI

- Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e colecalciferolo o calcifediolo (1). È stato documentato che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (2,3). La prevenzione delle fratture osteoporotiche dovrebbe anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli ai traumi.
- La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
- Poiché tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.

BACKGROUND

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura (4).

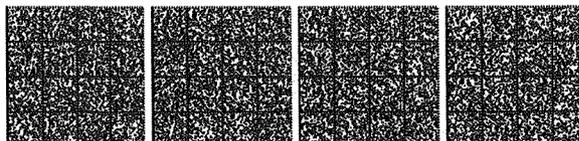
I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque.

Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno inoltre praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale (4) ed escluse eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva.

L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che risultano essere gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e quella sociale deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat per prevenire un evento fratturativo ragionevolmente accettabile* e giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine.

La valutazione del rischio di frattura e quindi la definizione di una soglia di intervento sono complicate dall'interagire di più fattori di rischio per frattura, oltre che dal diverso profilo di efficacia, di aderenza e di sicurezza ed infine dal diverso costo dei farmaci disponibili.

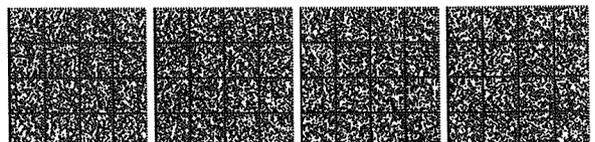
L'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti inclusi nella nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura, soprattutto se vertebrale o femorale, e/o riduzione della densità ossea valutata mediante DXA (studi FIT, VERT, BONE, FREEDOM, FPT, ARCH). Per tali motivi appare prima di tutto giustificato il trattamento in **prevenzione secondaria** di soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o non femorali con dimostrata riduzione della densità ossea. All'interno di questa categoria risultano a rischio estremamente alto soggetti con fratture multiple, soggetti in cui la frattura si associa a una riduzione marcata della densità ossea o a terapia cortisonica, o soggetti con nuove fratture



vertebrali o femorali manifestatesi dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. Ai fini dell'applicazione della nota, la diagnosi di frattura vertebrale si basa in genere sul criterio base di Genant (riduzione delle altezze dei corpi vertebrali di almeno il 20%). Per quanto riguarda invece la prescrizione di romosozumab (dove lo studio principale ha attribuito un peso diverso alle fratture vertebrali lievi) la nota viene applicata attribuendo un valore maggiore alle fratture vertebrali di tipo grave o moderato.

In **prevenzione primaria**, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età ≥ 50 anni la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrici, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. È opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di intraprendere o meno un trattamento. Vi sono anche fattori di rischio (fumo, abuso di alcool) che, in quanto modificabili, sono tuttavia esclusi dal calcolo del rischio ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN.

Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi matematici ed informatici per la stima del rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica in combinazione con i fattori di rischio di frattura meglio conosciuti (es. FRAX®). Uno strumento analogo chiamato DeFRA, derivato dal FRAX® ma che ne supera alcuni limiti intrinseci e consente una considerazione più accurata dei fattori di rischio, è stato sviluppato in Italia dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) (5). In attesa di una verifica dell'applicabilità nella pratica clinica di tali algoritmi matematici informatizzati, una ragionevole semplificazione è la loro espressione con diagrammi di flusso, che prevedano la valutazione integrata ed inequivocabile dei maggiori fattori di rischio per frattura. Il fattore densitometrico è stato semplificato mediante il ricorso a due soglie densitometriche DXA a livello di colonna o di femore, con rischio paragonabile a quello dei soggetti con pregresse fratture: T score ≤ -4.0 in assenza di altri fattori di rischio o ≤ -3.0 se associato ad ulteriori importanti fattori di rischio quali familiarità per fratture vertebrali o femorali e presenza di comorbilità dimostrate associate di per sé ad un aumento del rischio di frattura (artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, m. di Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria) (6,7). Si ricorda, al fine di evitarne un uso inappropriato, che le indicazioni all'esecuzione della densitometria sono limitate e definite dalle linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'Osteoporosi (4) e dai Livelli Essenziali di Assistenza. Una condizione di rischio di frattura elevato è stata documentata anche per i pazienti in trattamento cortisonico cronico, indipendentemente dalla condizione densitometrica. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica pertanto l'estensione della Nota 79 a donne postmenopausali e uomini di oltre 50 anni in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi. Analogamente, le terapie con inibitori dell'aromatasi utilizzate per prevenire le recidive di carcinoma della mammella o la deprivazione androgenica nel trattamento del carcinoma della prostata avanzato, modificando un assetto ormonale fondamentale per il controllo del rimodellamento osseo, accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura. Vari trial randomizzati hanno dimostrato che i bisfosfonati e il denosumab



sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta da queste terapie e potrebbero avere anche un ruolo adiuvante (8).

Evidenze disponibili di efficacia dei farmaci

La presente revisione della Nota è motivata principalmente dalla recente introduzione del romosozumab, primo di una classe di farmaci con un nuovo meccanismo d'azione. Per questo motivo, in attesa di una revisione completa della Nota, al romosozumab è stato dedicato uno spazio maggiore.

In soggetti anziani, in particolare istituzionalizzati, sono disponibili documentazioni di efficacia nella prevenzione delle fratture di femore con la sola correzione dell'apporto di calcio e vitamina D.

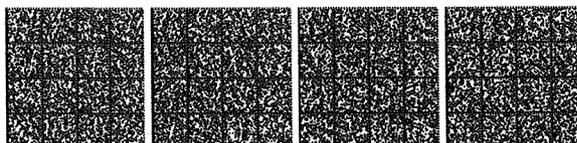
Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata in donne osteoporotiche in postmenopausa, rispetto al solo calcio e vitamina D, l'efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e, anche se per alcuni farmaci con minore evidenza, quello di fratture non vertebrali (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab, teriparatide) (9-11). La riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali è compresa tra 30 e 70%, con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT) fra 10 e 20 tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è documentato solo per alcuni farmaci (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab).

Un requisito fondamentale perché l'intervento farmacologico sia utile è inoltre un'adeguata aderenza al trattamento.

In considerazione delle attuali evidenze in termini di efficacia, rapporto costo/efficacia (12), aderenza e rischio di effetti avversi dei vari farmaci attualmente disponibili, è possibile suddividerli in prima, seconda e (solo per alcune condizioni) terza scelta a seconda del tipo e della severità della condizione osteoporotica. Anche nell'osteoporosi, come già praticato in altri ambiti appare pertanto possibile ed opportuno adeguare l'intervento terapeutico al grado di rischio di frattura, nell'ottica di un "treatment-to-target". Il passaggio dalla prima scelta alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento da almeno un anno con farmaci della nota, può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamina D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Il denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteoclastico che ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali in donne in post-menopausa con osteoporosi e di fratture vertebrali in maschi sottoposti a terapia androgeno depletiva.



Il romosozumab è un anticorpo monoclonale in grado di legare la sclerostina inibendone l'azione a livello osseo, questo si traduce in un aumento della mineralizzazione mediante l'aumento della formazione di osso e l'inibizione del riassorbimento.

L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata in due differenti RCT in donne postmenopausa con diversi profili di rischio (10,14) mentre altri due studi hanno fornito esiti favorevoli in una popolazione di soggetti di sesso maschile e sulla mineralizzazione ossea vs. teriparatide in una popolazione pretrattata con bisfosfonati.

Lo schema posologico prevede per il romosozumab la somministrazione mensile di 210 mg sottocute. Studi di fase II hanno stabilito in 12 mesi la durata massima consigliabile per il trattamento, non ottenendosi per durate più prolungate significativi incrementi di mineralizzazione. Al termine di tale periodo viene raccomandato un trattamento con un farmaco anti-riassorbitivo al fine di mantenere i risultati ottenuti e ridurre il rischio di frattura (15).

L'analisi della letteratura disponibile autorizza al momento la prescrizione di romosozumab esclusivamente a pazienti di sesso femminile che presentino le seguenti caratteristiche:

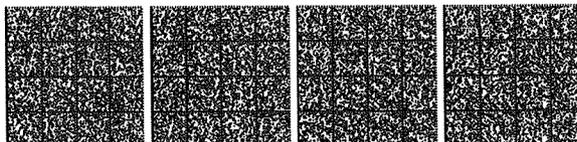
- a. osteoporosi in prevenzione secondaria (≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi, oppure ≥ 2 fratture vertebrali lievi, oppure 2 fratture non vertebrali oppure una frattura femorale nei 2 anni precedenti) e con rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$
- b. in condizioni di impossibilità a proseguire trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato) (15).

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in *trials* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab e romosozumab. Il numero dei pazienti studiati nei *trials* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea e non è al momento riconosciuta per il romosozumab.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli di alcuni bisfosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e alendronato. In uno studio la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Particolari avvertenze

Nella decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico e nella scelta di quest'ultimo va considerato anche il profilo di safety dei vari farmaci attualmente disponibili (13). Alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compresa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). Anche se raramente è stato inoltre riportato con l'uso dei bisfosfonati un quadro clinico caratterizzato da dolore severo, talora disabilitante, a



livello osseo, articolare o muscolare. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.

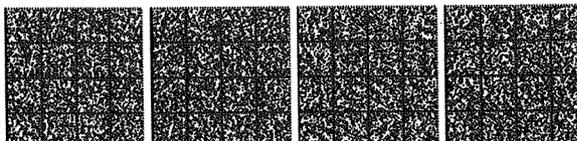
I bisfosfonati sono controindicati nella grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min). Nei pazienti ad elevato rischio di frattura affetti da questa patologia può essere valutato l'impiego del denosumab, dopo aver escluso disordini secondari del metabolismo minerale ed osseo, ed in particolare una condizione di osso adinamico, e considerando che i dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza sono attualmente limitati. Si ricorda inoltre che in questi pazienti, oltre ad essere raccomandata una supplementazione con vitamina D3, può essere indicato il ricorso anche ai metaboliti 25-alfa-idrossilati della vitamina D. La terapia con bisfosfonati, romosozumab o con denosumab, anche se raramente, è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella, pare conseguente ad un'iniziale osteomielite. Si raccomandano a tutti i pazienti in trattamento con tali farmaci una rigorosa ed attenta igiene orale ed un'adeguata profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc). Se necessari, è inoltre preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc) prima di avviare una terapia con bisfosfonati, romosozumab o denosumab.

Con l'uso, specie se prolungato, di bisfosfonati o con quello di denosumab sono state segnalate raramente fratture del femore in sedi atipiche (sottotrocanteriche o diafisarie). Si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Sono spesso bilaterali e pertanto deve essere esaminato anche il femore controlaterale. Durante il trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di questi sintomi ed invitati a segnalarli. È stata talvolta riportata una difficile guarigione di queste fratture. Il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi di questi farmaci nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane comunque nettamente favorevole. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia sulla base di una valutazione individuale dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia con bisfosfonati, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Con l'uso di potenti inibitori del riassorbimento osseo come il denosumab sono stati descritti casi anche gravi di ipocalcemia. Si ribadisce l'importanza che tutti i pazienti candidati ad un trattamento per l'osteoporosi, ed in particolare con questo farmaco, abbiano un adeguato apporto di calcio e siano preventivamente supplementati con vitamina D (1), da garantirsi anche durante il trattamento. I pazienti trattati con denosumab possono inoltre sviluppare infezioni cutanee (principalmente celluliti), tali da richiedere talora l'ospedalizzazione. Per l'esperienza clinica ancora limitata appare opportuno che l'impiego del denosumab venga riservato ai casi con rischio elevato di frattura e nei quali non sia praticabile la terapia con bisfosfonati.

L'uso dei modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM: raloxifene, bazedoxifene) si è associato ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso (TEV).

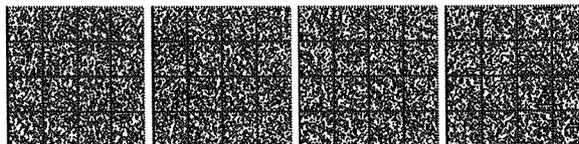


Il trattamento cronico con teriparatide provoca in alcuni modelli animali la comparsa di osteosarcomi. Anche se i dati di farmacovigilanza finora disponibili sembrano escludere tale possibilità nell'uomo, ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati, anche in considerazione della severità dell'osteoporosi nei pazienti ai quali questo farmaco è destinato.

Nonostante le premesse cliniche incoraggianti, il riscontro di un incremento non spiegato del rischio di eventi cerebrocardiovascolari, ha condotto a limitare prudenzialmente l'impiego del romosozumab escludendo i soggetti con pregressi eventi cerebrocardiovascolari o con condizioni di rischio cardiovascolare (15).

Bibliografia

1. Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*. 2011; 63: 129-147
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 239-244
3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1565-1570
4. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Società Italiana di Reumatologia. Linee guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. www.siomms.it , www.reumatologia.it
5. Adami S et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exper Rheum* 2010; 28:561-570 <https://defra-osteoporosi.it/>
6. Dennison EM et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone* 2012; 50: 1288-1293
7. Reyes C et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1751-1758
8. Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Onc* 2014; mdu103. Doi:10.1093/annonc/mdu103
9. Murad MH et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1871-1880
10. Saag KG et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417-1427
11. Freemantle N et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 209-217
12. Adami S et al. Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursement Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93: 195-200
13. Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR). Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematic review of the literature. *Reumatismo* 2013; 65: 143-166
14. Cosman F et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532-1543
15. Shoback D et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: an Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 587-594



**Piano Terapeutico⁽¹⁾ per la prescrizione in regime SSN della specialità medicinale: EPIDYOLEX
(cannabidiolo)**

La prescrivibilità di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a centri ospedalieri o specialisti neurologo, neuropsichiatra infantile.

Indicazioni ammesse alla rimborsabilità:

EPIDYOLEX® è indicato, come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

La rimborsabilità è limitata al trattamento dei pazienti che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due diversi farmaci antiepilettici e inoltre sia fallito il trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci: rufinamide, stiripentolo o topiramato.

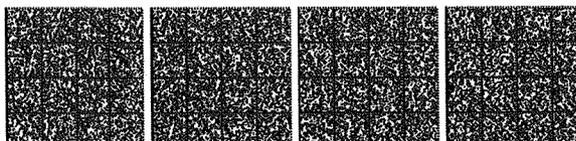
EPIDYOLEX® è indicato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche refrattarie, associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

La rimborsabilità è limitata al trattamento dei pazienti che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due diversi farmaci antiepilettici.

Centro prescrittore _____
Medico prescrittore (nome e cognome) _____
Recapito telefonico _____ email _____

Paziente (nome e cognome) _____ (iniziali ove previsto)
Data di nascita ___/___/___ Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Peso: Kg _____
Codice Fiscale _____
Residente a _____
ASL di appartenenza dell'assistito _____ Provincia _____ Regione _____

Diagnosi:	<input type="checkbox"/> sindrome di Lennox Gastaut (LGS)
	<input type="checkbox"/> sindrome di Dravet (DS)
	<input type="checkbox"/> sclerosi tuberosa complessa (TSC)
Formulata in data	___/___/___
dal centro di Riferimento:	_____
sede:	_____



CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO PER L'INDICAZIONE TERAPIA AGGIUNTIVA, IN ASSOCIAZIONE CON CLOBAZAM, PER LE CRISI EPILETTICHE ASSOCIATE A SINDROME DI LENNOX GASTAUT (LGS) O A SINDROME DI DRAVET (DS) NEI PAZIENTI A PARTIRE DA 2 ANNI DI ETÀ (ai fini della prescrizione devono essere soddisfatti entrambi):

- **Fallimento ad almeno due diversi farmaci antiepilettici:**
-
-

- **Fallimento al trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci:**

- rufinamide
- stiripentolo
- topiramato

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO PER L'INDICAZIONE TERAPIA AGGIUNTIVA PER LE CRISI EPILETTICHE REFRATTARIE, ASSOCIATE A SCLEROSI TUBEROSA COMPLESSA (TSC) NEI PAZIENTI A PARTIRE DA 2 ANNI DI ETÀ:

- **Fallimento ad almeno due diversi farmaci antiepilettici:**
-
-

Programma terapeutico

Farmaco prescritto: Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale, flacone da 100 mL

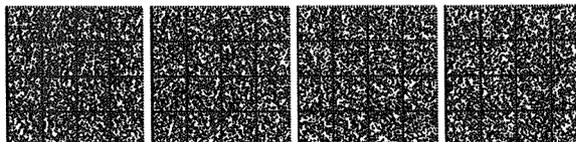
Per la posologia fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto sulle Caratteristiche del Prodotto (RCP), tenendo presente le differenze nella dose massima raccomandata tra le due indicazioni.

Posologia _____

- prima prescrizione** **prosecuzione del trattamento**

Durata del piano terapeutico _____ **mesi**

NB. la validità del PT non può superare i 12 mesi



Data <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	
Timbro e firma del medico	Timbro del centro

(1) Da redigere in triplice copia: una da inviare al servizio farmaceutico dell'Azienda ASL di residenza del paziente a cura del centro prescrittore, una al medico di medicina generale o pediatra di libera scelta per il tramite dell'assistito, la terza copia va trattenuta nel centro dove viene compilata.

22A05145

COMMISSIONE NAZIONALE PER LE SOCIETÀ E LA BORSA

DELIBERA 6 settembre 2022.

Modifiche al regolamento emittenti per l'adeguamento della disciplina sulla commercializzazione di OICR alle disposizioni del regolamento (UE) n. 2019/1156 e della direttiva (UE) 2019/1160 nonché, limitatamente ad alcuni aspetti, alle disposizioni del regolamento (UE) n. 2019/2088 e del regolamento (UE) n. 2020/852. (Delibera n. 22437).

LA COMMISSIONE NAZIONALE PER LE SOCIETÀ E LA BORSA

Vista la legge 7 giugno 1974, n. 216 e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo del 24 febbraio 1998, n. 58, recante il testo unico delle disposizioni in materia di intermediazione finanziaria (di seguito, «TUF») e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo del 5 novembre 2021, n. 191, recante le «Norme di adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni della direttiva (UE) 2019/1160 del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 giugno 2019, che modifica le direttive 2009/65/CE e 2011/61/UE per quanto riguarda la distribuzione transfrontaliera degli organismi di investimento collettivo, e del regolamento (UE) n. 2019/1156 del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 giugno 2019, per facilitare la distribuzione transfrontaliera degli organismi di investimento collettivo e che modifica i regolamenti (UE) n. 345/2013, (UE) n. 346/2013 e (UE) n. 1286/2014 e recante disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 24 febbraio 1998, n. 58, ai sensi dell'art. 9 della legge 4 ottobre 2019, n. 117, e dell'art. 31, comma 5, della legge 24 dicembre 2012, n. 234»;

Vista la direttiva 2009/65/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 luglio 2009, concernente il coordinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative in materia di taluni organismi d'investimento collettivo in valori mobiliari (OICVM);

Visto il regolamento (UE) n. 583/2010 della Commissione del 1° luglio 2010 recante modalità di esecuzione della direttiva 2009/65/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le informazioni chiave per gli investitori e le condizioni per la presentazione di tali informazioni o del prospetto su un supporto durevole diverso dalla carta o tramite un sito *web*;

Vista la direttiva 2011/61/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2011, sui gestori di fondi di investimento alternativi, che modifica le direttive 2003/41/CE e 2009/65/CE e i regolamenti (CE) n. 1060/2009 e (UE) n. 1095/2010;

Visto il regolamento delegato (UE) n. 231/2013 della Commissione, del 19 dicembre 2012, che integra la direttiva 2011/61/UE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda deroghe, condizioni generali di esercizio, depositari, leva finanziaria, trasparenza e sorveglianza;

Visto il regolamento (UE) n. 2019/1156 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 giugno 2019, per facilitare la distribuzione transfrontaliera degli organismi di investimento collettivo e che modifica i regolamenti (UE) n. 345/2013, (UE) n. 346/2013 e (UE) n. 1286/2014;

Vista la direttiva (UE) 2019/1160 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 giugno 2019, che modifica le direttive 2009/65/CE e 2011/61/UE per quanto riguarda la distribuzione transfrontaliera degli organismi di investimento collettivo;

Visti gli orientamenti dell'Autorità europea degli strumenti finanziari e dei mercati (ESMA) sulle comunicazioni di *marketing* a norma del regolamento relativo alla distribuzione transfrontaliera dei fondi (ESMA34-45-1272 IT) del 2 agosto 2021;

Visto il regolamento (UE) n. 2019/2088 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 novembre 2019 relativo all'informativa sulla sostenibilità nel settore dei servizi finanziari;

Visto il regolamento (UE) n. 2020/852 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 giugno 2020 relativo

