

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 27073 del 22/12/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/27797 del 22/12/2023

Struttura proponente: SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO SETTEMBRE 2023 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - AREA GOVERNO DEL FARMACO E DEI DISPOSITIVI MEDICI

Firmatario: ELISA SANGIORGI in qualità di Responsabile di area di lavoro dirigenziale

Responsabile del procedimento: Elisa Sangiorgi

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 909 del 5 giugno 2019 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco di cui all'art.36 della LR 20/2006;

Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Richiamate le Determinazioni del Direttore Generale cura della Persona, Salute e Welfare:

- n. 10434 del 31/05/2022 "Aggiornamento Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di Commissioni e Gruppi di Lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna, già approvata con Determinazione 1896 del 4/2/2019"
- n. 1556 del 26/01/2023 "Nomina Componenti della Commissione Regionale del Farmaco di cui alla DGR 1540/2006 fino al 31 dicembre 2024"

Dato atto che:

- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 19183 del 13/09/2023, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della Commissione Regionale del Farmaco dei giorni 15 giugno e 13 luglio 2023;
- il 07 settembre 2023 la CRF si è riunita nuovamente;
- nella riunione di cui al capoverso precedente la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna

(<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;

- il D.Lgs 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.ii.;

- la determinazione del RPCT della Giunta regionale n. 2335/2022 "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal d.lgs. n. 33/2013-Anno 2022";

- la delibera di Giunta regionale n. 380 del 13 marzo 2023 "Approvazione Piano Integrato delle Attività e dell'Organizzazione 2023-2025";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;

- n. 771 del 24/05/2021 che conferisce fino al 31/05/2024 l'incarico di Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT) per le strutture della Giunta della Regione Emilia-Romagna e degli Istituti e Agenzie regionali, di cui all'art. 1 comma 3 bis, lett. b) della L.R. n. 43 del 2001;

- n. 325 del 07/03/2022 avente ad oggetto: "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale" delibere riorganizzazione;

- n. 426/2022 "Riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. conferimento degli incarichi ai Direttori Generali e ai Direttori di Agenzia";

- n. 474 del 27 marzo 2023 "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'ente e gestione del personale. Aggiornamenti in vigore dal 01 aprile 2023 a seguito dell'entrata in vigore del nuovo ordinamento professionale di cui al titolo III del CCNL funzioni locali 2019/2021 e del PIAO 2023/2025";

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 19384 del 13/10/2022 di "Conferimento di incarico dirigenziale presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare" con cui è stato conferito l'incarico di dirigente dell'"Area Governo del farmaco e dei dispositivi medici";

Attestato che la sottoscritta dirigente non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantatre documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi dell'art. 7 bis comma 3 del D. Lgs. 33/2013, così come previsto dalla Determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Elisa Sangiorgi

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 07 SETTEMBRE 2023 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR**

A16AB08 GALSULFASE – ev, H OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con una diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi VI (MPS VI; deficit di N-acetilgalattosammina-4-solfatasi; sindrome di Maroteaux-Lamy)”.

A16AB09 IDURSULFASE – ev, H RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II). Negli studi clinici non sono stati esaminati i soggetti eterozigoti di sesso femminile”.

A16AB12 ELOSULFASE ALFA – ev, H RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A, MPS IVA) in pazienti di tutte le età”.

A16AB14 SEBELIPASE ALFA – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL)”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, a seguito della revisione delle terapie enzimatiche sostitutive presenti in PTR, avviata in occasione del recepimento della determina AIFA con cui è stato variato il regime di fornitura di galsulfase (si veda il verbale della riunione del 18 maggio 2023, al link: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_18-maggio-2023-approvato.pdf) ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dei principi attivi:

- idursulfase per l’indicazione approvata e rimborsata SSN nel “trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II)”. Il farmaco è classificato in classe H con regime di fornitura RR;
- sebelipase alfa per l’indicazione rimborsata SSN “per la terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungotermine in pazienti affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL) ad esordio precoce (entro il primo anno di vita) e a rapida progressione”. Il farmaco è classificato in classe H OSP. La prescrizione deve avvenire da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up del deficit di LAL mediante il relativo Registro web based AIFA;
- galsulfase per l’indicazione approvata e rimborsata SSN “per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con una diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi VI (MPS VI; deficit di N-acetilgalattosammina-4-solfatasi; sindrome di Maroteaux-Lamy)”. Il farmaco è classificato in classe H OSP;
- elosulfase alfa per l’indicazione approvata e rimborsata SSN “per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A, MPS IVA) in pazienti di tutte le età”. Il farmaco è classificato in classe H RR.

Resta inteso che, anche dove non specificato, la prescrizione di questi farmaci, destinati al trattamento di malattie rare, rimane in capo ai Centri per la diagnosi, trattamento e follow up di riferimento per ciascuna malattia rara, individuati dalla Regione Emilia-Romagna.

Dall’analisi dei flussi amministrativi risulta che anche nel 2023 per tali farmaci risultano consumi e spesa, con l’eccezione di sebelipase alfa, per il quale ad oggi non risultano pazienti candidati al trattamento in Regione Emilia-Romagna.

Rispetto all'attivazione del Registro di questo farmaco la CRF ritiene, pertanto, che avverrà su richiesta del Centro per la diagnosi, trattamento e follow up del deficit di LAL che dovesse avere pazienti in carico con la patologia eleggibili al trattamento.

ELIMINAZIONE DAL PTR DEL FARMACO CRIZANLIZUMAB (ATC B06AX01)

DECISIONE DELLA CRF

A seguito della raccomandazione di EMA di revoca dell'AIC di crizanlizumab a livello dell'UE, a seguito della revisione dei dati di efficacia disponibili, condotta dal CHMP, che non ha confermato un beneficio clinico nell'uso per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi, il farmaco è stato ritirato dal commercio.

La Commissione Regionale del Farmaco decide di conseguenza di escludere crizanlizumab dal PTR.

D11AH07 TRALOKINUMAB – sc, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA CARTACEA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti e adolescenti di età pari e superiore ai 12 anni che sono candidati alla terapia sistemica”.

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN: “in combinazione con i corticosteroidi topici per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica grave (punteggio EASI \geq 24) che sono candidati alla terapia sistemica e per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di tralokinumab siringhe preriempite da 150 mg/ml per l'indicazione: “Trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in adulti che sono candidati alla terapia sistemica”. Il farmaco è classificato in classe H RNRL (G.U. n. 181 del 4 agosto 2022). L'utilizzo del farmaco dovrà avvenire in accordo ai criteri di rimborsabilità definiti da AIFA e riportati sulla Scheda di prescrizione cartacea e tenendo conto delle Raccomandazioni contenute nel Documento PTR n. 340 “I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori”, approvato dalla stessa CRF nella riunione di luglio 2023 (Determina n. 19183 del 13/09/2023).

J05AB16 REMDESIVIR – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in:

- pazienti adulti e pediatrici (di almeno 4 settimane di età che pesano almeno 3 kg) con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento);
- pazienti adulti e pediatrici (che pesano almeno 40 kg) che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19”.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN:

“Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID- 19) negli adulti, negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) e pediatrici (di età pari o superiore a 4 settimane e peso pari ad almeno 3 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare”.

“Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in pazienti adulti e pediatrici con peso pari ad almeno 40 kg, non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza dei sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerato l'esito della negoziazione di remdesivir da parte di AIFA ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR per le indicazioni rimborsate SSN:

- “trattamento del COVID-19, in pazienti adulti e pediatrici (con peso pari ad almeno 40 kg), non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza dei sintomi da non

oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave”;

- “trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID- 19) negli adulti, negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) e pediatrici (di età pari o superiore a 4 settimane e peso pari ad almeno 3 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare”.

Il farmaco è classificato in classe H OSP. La prescrizione da parte dei Centri individuati per la prescrizione degli antivirali per il trattamento del COVID-19 deve avvenire attraverso i Registri web based AIFA dedicati alle due indicazioni, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall’Agenzia. Tali registri sono stati attivati da AIFA durante la fase emergenziale e sono stati aggiornati rispetto alle successive modifiche che hanno interessato l’RCP del farmaco.

Rimangono, invece, invariati i criteri di eleggibilità al trattamento definiti nelle fasi iniziali di utilizzo del farmaco.

La CRF, in considerazione:

- delle varianti omicron di SARS-CoV2 attualmente circolanti che sembrano mantenere un maggior tropismo per le prime vie aeree e determinare meno frequentemente l’insorgenza di forme gravi con polmonite rispetto alle varianti delta prevalenti all’epoca in cui sono stati eseguiti gli studi registrativi di remdesivir;
- delle mutate condizioni epidemiologiche, dovute al fatto che la maggior parte della popolazione risulta attualmente immunizzata in seguito alla vaccinazione e/o al fatto di aver contratto l’infezione una o più volte

ritiene di convocare il Gruppo di Lavoro multidisciplinare sul COVID-19 al fine di definire le popolazioni che nel contesto attuale risultano a maggior rischio di sviluppare malattia grave e possono pertanto trarre il maggior beneficio dal trattamento con antivirali.

TUMORE MAMMARIO IN FASE INIZIALE, POSITIVO AL RECETTORE ORMONALE (HR), NEGATIVO AL RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA UMANO EPIDERMICO DI TIPO 2 (HER2), AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA – TERAPIA ADIUVANTE

L01EF03 ABEMACICLIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo), REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione alla terapia endocrina, per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva*. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).”

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per abemaciclib in associazione alla terapia endocrina per il “ trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO estese ai farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Abemaciclib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo), la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: abemaciclib+terapia endocrina

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva, **abemaciclib** in associazione alla **terapia endocrina deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

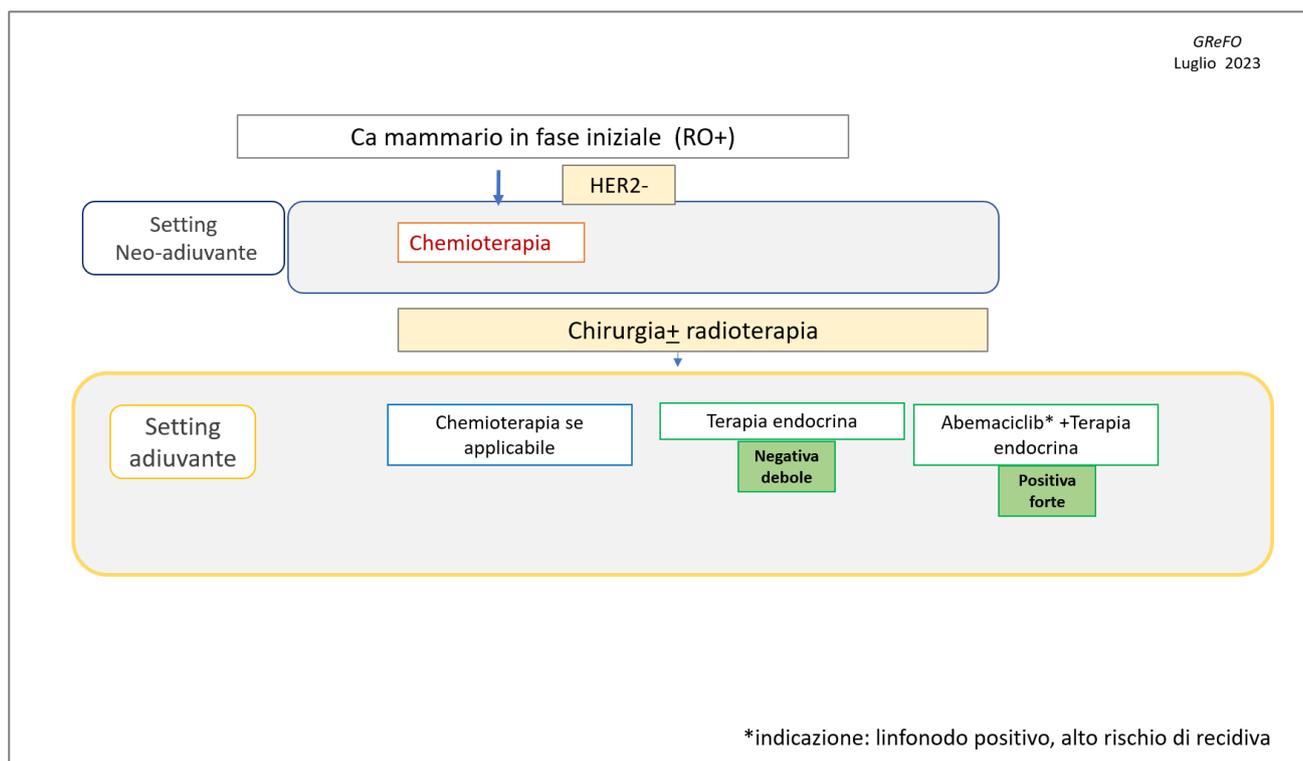
Trattamento: terapia endocrina

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva, la **sola terapia endocrina NON dovrebbe essere utilizzata** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-favorevole**.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (RO) e HER2 negativo, ad alto rischio di recidiva- setting adiuvante.



TUMORE MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO O IN FASE INIZIALE, TRIPLO NEGATIVO, AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA – TERAPIA NEOADIUVANTE SEGUITA DA ADIUVANTE**L01FF02 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico, nel trattamento di adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva*”.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pembrolizumab “in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico, nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di pembrolizumab ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

All’indicazione considerata non è stato riconosciuto il requisito dell’innovatività richiesta dalla Ditta. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell’innovatività di pembrolizumab, pubblicata sul sito di AIFA al link: [28 KEYTRUDA 17436 scheda innovatività GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Trattamento: pembrolizumab+chemioterapia seguito da pembrolizumab in monoterapia

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC), localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva, **pembrolizumab** somministrato **in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante** e poi continuato **in monoterapia come trattamento adiuvante** dopo intervento chirurgico **deve/potrebbe essere utilizzato”.**

Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Nota: la raccomandazione positiva, con split sulla forza, deriva da un mancato accordo del panel rispetto al giudizio attribuito al disegno dello studio registrativo, condotto consecutivamente su due diversi setting (neoadiuvante e adiuvante) e alla distribuzione nella fase adiuvante delle pazienti rispetto al raggiungimento o meno della risposta patologica completa.

In particolare, lo studio randomizzato e controllato ha valutato l’efficacia di pembrolizumab nel setting neoadiuvante e successivamente in quello adiuvante, senza effettuare una nuova randomizzazione al momento dell’inizio della terapia adiuvante al fine di bilanciare le pazienti rispetto all’esito della risposta patologica completa ottenuta dopo la fase neo-adiuvante e la chirurgia.

Si riportano i risultati ottenuti in termini di Event Free survival (EFS), in fase adiuvante, sulla base dell’esito della risposta patologica completa (p-CR). Nella popolazione che ha raggiunto la risposta patologica completa – pCR (ypT0/Tis ypN0) pembrolizumab in adiuvante non sembra aggiungere vantaggi statisticamente significativi in termini di EFS a 36 mesi rispetto al placebo (94,4% vs 92,5%, HR:0,73; CI: 0,39-1,36); mentre la differenza risulta statisticamente significativa nella popolazione che non ha raggiunto la pCR (67,4% vs 56,8%, HR:0,70; CI: 0,52-0,95). Esprimendo l’entità dell’effetto in termini assoluti, il number needed to treat (NNT), il numero di pazienti da trattare per evitare un evento di progressione di malattia, è di 53 vs 10 rispettivamente nella popolazione che ha raggiunto la pCR e quella che non l’ha raggiunta (Schmid P et al, *N Engl J Med* 2022- KeyNote 522).

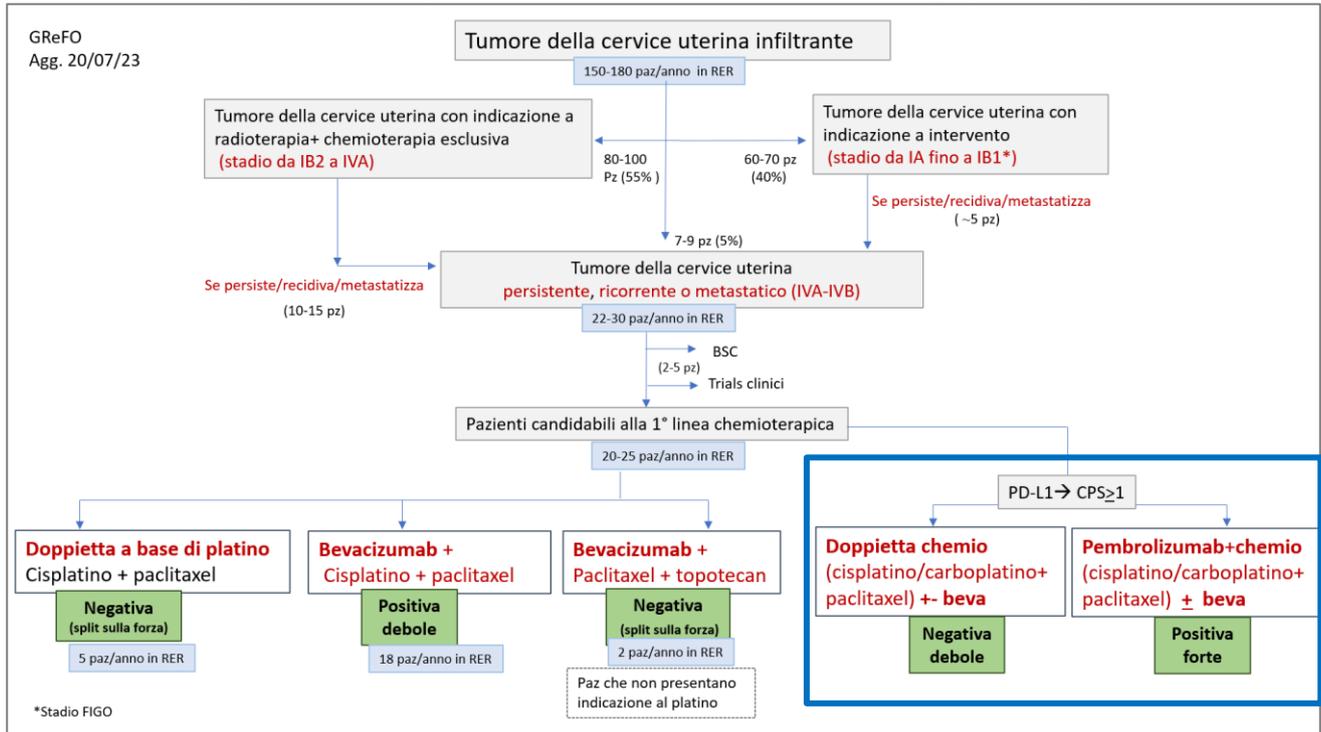
Trattamento: chemioterapia (doppietta a base di platino) con o senza bevacizumab

Raccomandazione:

“Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, la **doppietta chemioterapica (a base di platino+paclitaxel) con o senza bevacizumab**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzata** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto**.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico, 1° linea di terapia, focus su pazienti con espressione di PD-L1 con CPS \geq 1 (cornice blu).



NEOPLASIA A CELLULE RENALI RESECATA- TERAPIA ADIUVANTE**L01FF02 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche”.****NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: “in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali M1 NED a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche”.****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di pembrolizumab “in monoterapia per il trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva, a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche, *nei pazienti M1 NED (no evidence of disease)*” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP (la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA).

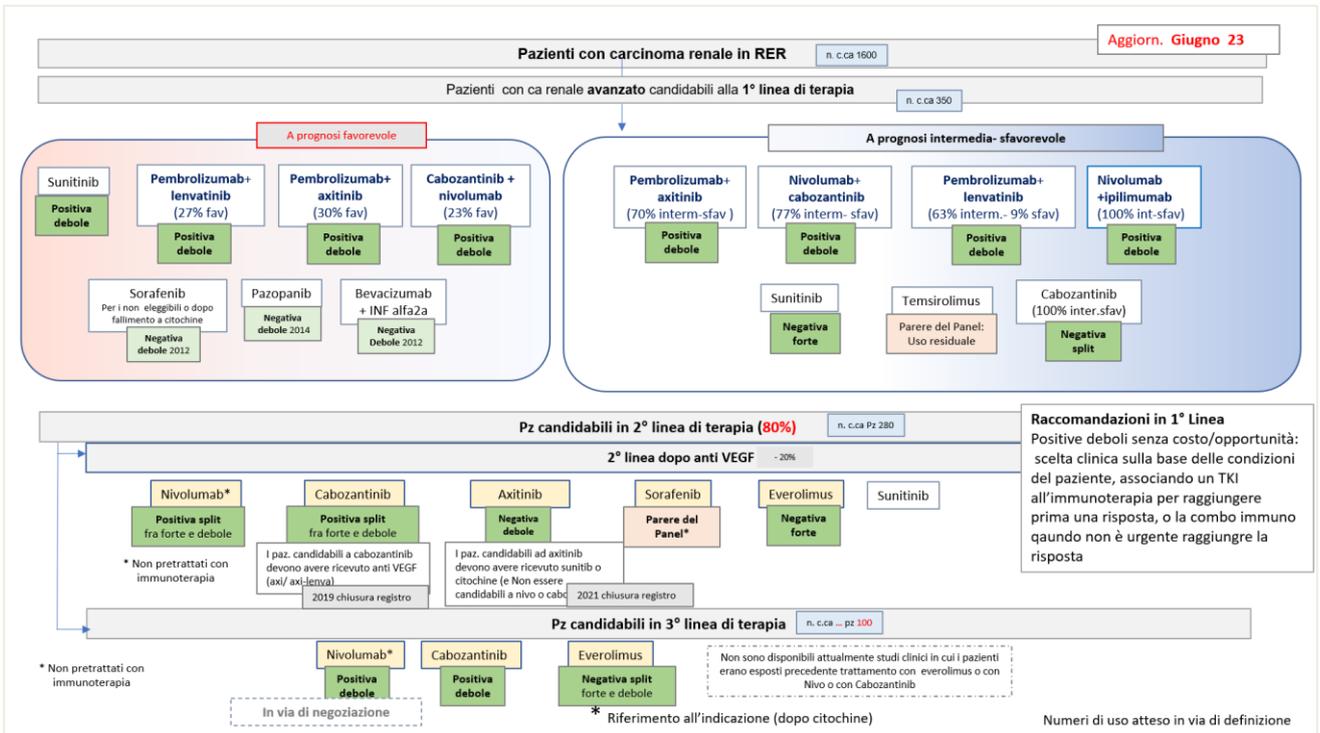
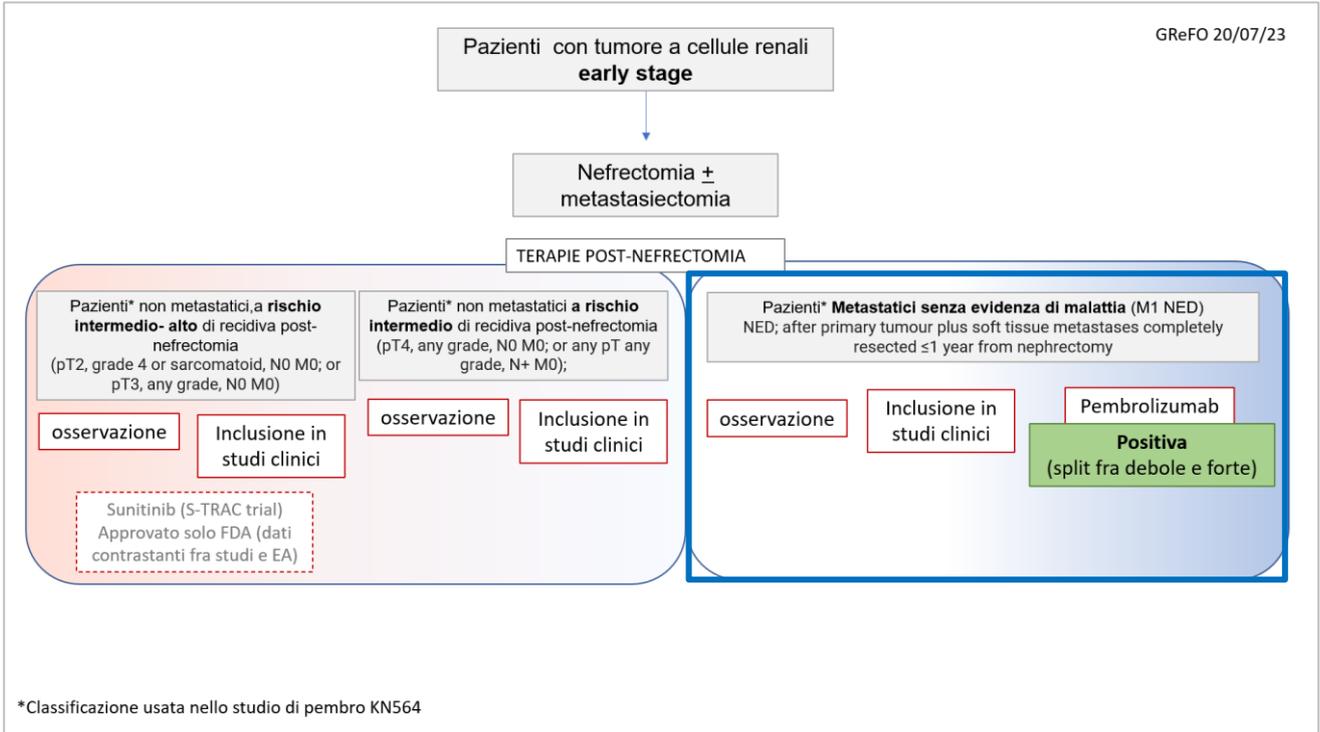
Trattamento: pembrolizumab monoterapia

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva, a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche, M1 NED, **pembrolizumab** in monoterapia come trattamento adiuvante **deve/potrebbe essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore a cellule renali early stage dopo nefrectomia con o senza metastasiectomia, focus su pazienti metastatici senza evidenza di malattia (cornice blu). A seguire flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore a cellule renali in stadio avanzato.



MELANOMA IN STADIO IIB, IIC SOTTOPOSTI A RESEZIONE COMPLETA (ALTO RISCHIO DI RECIDIVA) - TERAPIA ADIUVANTE

L01FF02 PEMBROLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento adiuvante di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma in Stadio IIB, IIC o III e che sono stati sottoposti a resezione completa".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per Pembrolizumab in monoterapia per il "trattamento adiuvante di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma in Stadio IIB, IIC o III* e che sono stati sottoposti a resezione completa)" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Alla nuova indicazione di pembrolizumab è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività: [35 KEYTRUDA 17459 scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

* la raccomandazione su pembrolizumab per il trattamento adiuvante nei pazienti in stadio III (inclusa nell'indicazione registrata) era stata precedentemente formulata (Determina di aggiornamento del PTR n. 3966 del 09/03/2020), come riportato nella flow chart.

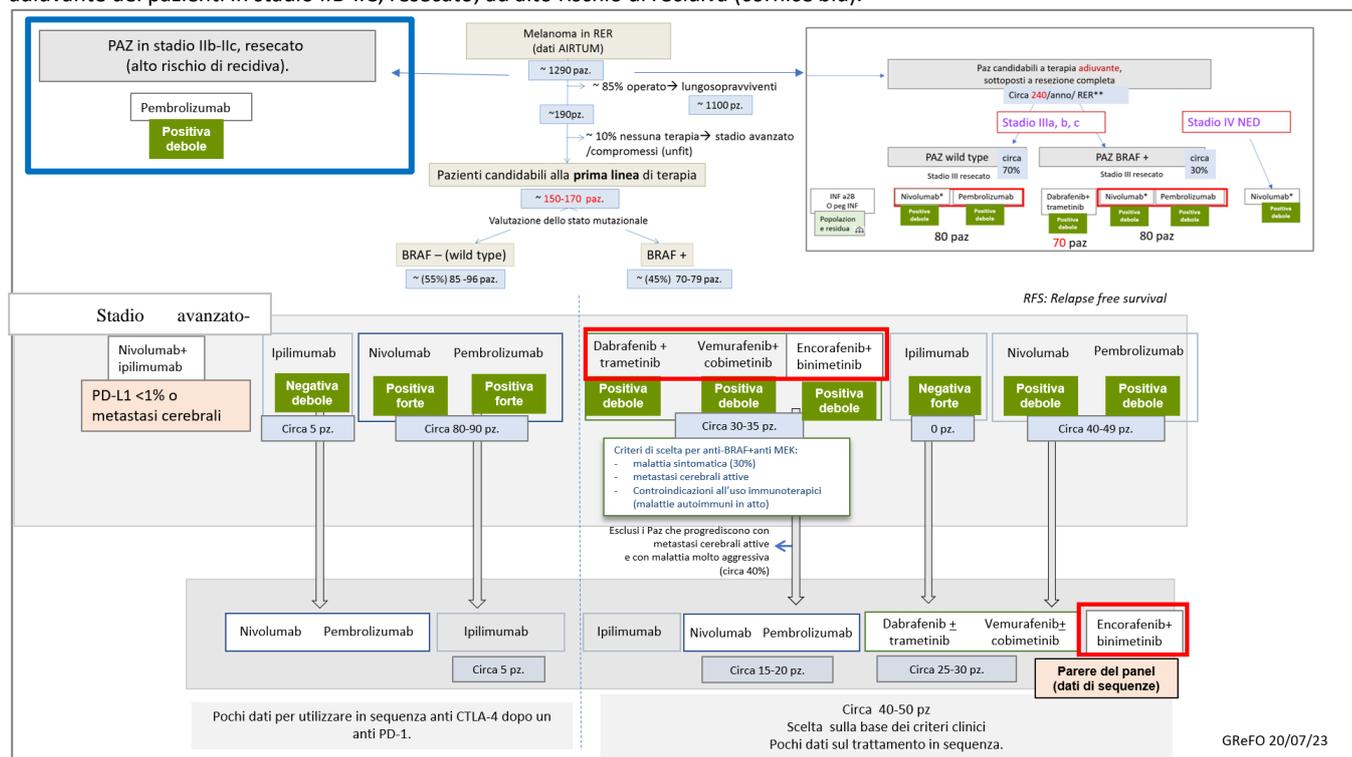
Trattamento: pembrolizumab in monoterapia

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti e adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni, con melanoma in Stadio IIB e IIC e che sono stati sottoposti a resezione completa, **pembrolizumab in monoterapia** come trattamento adiuvante **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il melanoma. Focus sul trattamento adiuvante dei pazienti in stadio IIB-IIC, resecato, ad alto rischio di recidiva (cornice blu).



L04AA25 ECULIZUMAB BIOSIMILARE (BEKEMV®, EPYSQLI®) – ev, H OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un’elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dei biosimilari di eculizumab [Bekemv® (Amgen) e Epysqli® (Samsung- Bioepis)].

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Bekemv® e Epysqli® sono i primi biosimilari di Soliris® disponibili in commercio come concentrato per soluzione per infusione in flaconcini da 30 ml (10mg/ml).

Entrambi i prodotti sono rimborsati dal SSN in classe H OSP per l’unica indicazione dell’originator (Soliris®) non più coperta da brevetto e cioè “nel trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un’elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni”.

Sono stati approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC).

Come per ogni prodotto biosimilare l’autorizzazione di EMA è avvenuta dopo una valutazione della qualità, dell’efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali: Guideline on similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev 1); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014); in accordo con le linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali (Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), applicando l’esercizio di comparabilità.

Bekemv® (ABP 959)

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco, che ha confrontato **ABP 959** (n= 20) e Soliris® EU (n=22) assunti EV alla dose di 900 mg ogni 15 giorni per un primo periodo di 52 settimane seguito da un secondo periodo di confronto in crossover dei due gruppi (dalla 53° alla 79° settimana). Sono stati arruolati pazienti adulti (età >18 anni) con diagnosi di EPN in trattamento stabile da almeno 6 mesi con eculizumab alla dose di 900 mg ogni 2 settimane, valori di emoglobina ≥ 9 g/dL da almeno 6 settimane prima della randomizzazione e LDH < 1,5 volte il limite superiore della norma (ULN) allo screening, conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$ e conta dei neutrofili $> 0,5 \times 10^9/L$.

L'esito primario era la valutazione dello stato di emolisi attraverso la misurazione della concentrazione nel sangue dell'LDH (misurato come media geometrica dei valori di LDH) alla 27° settimana secondo un'ipotesi di non inferiorità (limite superiore dell'IC 97,5% non superiore a 2,873). Nel periodo di crossover l'emolisi è stata valutata attraverso la misurazione dell'AUEC (*Area Under the Effect Curve*) dell'LDH in tre periodi (dalla 13° alla 27° settimana; dalla 39° alla 53° settimana e dalla 65° alla 79°); in questo caso l'ipotesi era più conservativa e prevedeva una equivalenza (margini di equivalenza: 0,77-1,30).

(**ABP 959**) ha mostrato di essere non inferiore a Soliris® in quanto le medie geometriche dei valori di LDH alla 27° settimana sono state di 205,96 U/L e di 195,53 U/L, rispettivamente, ed il loro rapporto $_{ABP\ 959/Soliris^{\circ}}$ di 1,0628 U/L [IC97,5% 0,9759- 1,1576]. Per quanto riguarda il periodo di crossover, **ABP 959** ha rispettato i limiti di equivalenza in quanto il rapporto geometrico dell'AUEC $_{ABP\ 959/Soliris^{\circ}}$ (U*die/L/settimana) è stato entro i margini prestabiliti (0,9812 [IC95% 0,9403-1,0239]).

Sicurezza. Non sono state osservate differenze rilevanti tra i gruppi di trattamento nella natura, gravità o incidenza degli eventi avversi nei pazienti affetti da EPN. **ABP 959** ha mostrato un profilo di sicurezza coerente con il profilo di sicurezza noto di Soliris®. Infine, si segnala che nella formulazione del prodotto compare fra gli eccipienti il sorbitolo (50 mg/ml di soluzione, 1.500 mg di sorbitolo ogni flaconcino). Per questo motivo l'RCP di Bekemv® riporta che il prodotto è controindicato *“nei soggetti adulti con intolleranza ereditaria al fruttosio e nei bambini con meno di 2 anni di età poiché in tali bambini potrebbe non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio”*.

Commento del CHMP allo studio

Il margine di non inferiorità previsto nello studio (aumento di 2,873 volte del valore medio di LDH alla settimana 27) viene considerato dal CHMP di EMA non accettabile dal punto di vista clinico poiché concede al biosimilare di ottenere valori di LDH fino a quattro volte quelli che di solito vengono definiti come limite superiore del range di normalità. Tuttavia, considerato che i risultati dello studio mostrano una stima puntuale per LDH vicina a 1 (1,0628) con un IC95% ristretto pari a 0,9758 - 1,1576, la differenza realmente osservata fra i valori di LDH fra i due prodotti è stata ritenuta da EMA clinicamente non rilevante.

Nel suo commento conclusivo sulla biosimilarità nel dossier registrativo è riportato il seguente commento: Lo studio clinico comparativo che ha valutato efficacia e sicurezza con solo 20 e 22 pazienti nei gruppi **ABP 959** e originator, è considerato solo uno studio di supporto. Poiché è possibile dedurre prove sufficienti di biosimilarità in altre parti dell'esercizio di comparabilità, anche se vi sono incertezze relative alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza in questo studio comparativo, la biosimilarità fra i due farmaci non viene messa in dubbio.

Epysqli® (SB 12)

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza, che ha confrontato **SB 12** (n=25) con Soliris® EU (n=25) assunti EV alla dose di 600 mg ogni 7 giorni per le prime 4 settimane e successivamente 900 mg ogni 2 settimane per un primo periodo di 26 settimane seguito da un secondo periodo di confronto di ulteriori 26 settimane in crossover fra i due gruppi (dalla 26° settimana alla 52° settimana). Sono stati arruolati pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con diagnosi di EPN, valori di LDH $\geq 1,5$ volte il limite superiore della norma (ULN) allo screening, i pazienti dovevano aver ricevuto trasfusioni di sangue per anemia nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio oppure avere una sintomatologia correlata all'EPN. Venivano esclusi i soggetti che in precedenza avevano assunto un inibitore della frazione C del complemento (incluso eculizumab).

L'esito primario era la valutazione dello stato di emolisi attraverso la misurazione della concentrazione nel sangue dell'LDH alla 26° settimana; il margine predefinito di equivalenza era $\pm 1,2$ volte il valore superiore del range di normalità e cioè $\pm 337,2$ U/L, dove il valore normale considerato era = 281 U/L.

Inoltre, nel periodo di *crossover*, su richiesta di FDA, è stata valutata l'emolisi attraverso la misurazione dell'AUEC (*Area Under the Effect Curve*) dell'LDH in due periodi (dalla 14° alla 26° settimana e fino alla 40°); in questo caso i margini di equivalenza erano 0,77-1,29.

(SB 12) ha dimostrato di essere equivalente a Soliris® EU considerato che:

- la differenza media delle concentrazioni di LDH alla 26° settimana osservata fra i due prodotti era di 34,48 U/L (IC95% da -47,66 a +116,62) sia nell'analisi *per protocol* che in quella ITT (FAS);
- il rapporto geometrico dell'AUEC SB 12/Soliris® (U*die/L/settimana) al termine del periodo di *crossover* era di 1,08 (IC95% da 0,95 a 1,23)

Sicurezza

Nello studio si è osservata una percentuale più elevata di soggetti con TEAE correlati all'emolisi breakthrough [22 TEAE in 8 soggetti su 47 (17,0%) rispetto a 3 TEAE in 1 soggetto su 47 (2,1%) nel gruppo di trattamento con Soliris®]. Ciò ha sollevato preoccupazioni nel CHMP riguardo a un'efficacia potenzialmente ridotta di SB12. Alcuni sbilanciamenti fra i gruppi in studio potrebbero indicare un profilo di sicurezza peggiore per SB12, mentre altri suggerirebbero il contrario. A causa dei limiti del disegno *cross-over* e della sua conduzione, sembra probabile che si tratti di risultati casuali. Tuttavia, a tale proposito, 2 su 28 componenti del panel di valutazione del CHMP hanno espresso una opinione divergente.

L04AA58 EFGARTIGIMOD ALFA –ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA' CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR)".

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con Miastenia gravis generalizzata (MGg) positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche:

- Gravità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA;
- Punteggio MG-ADL ≥ 5 (con $>50\%$ del punteggio MG-ADL dovuto a sintomi non oculari)
- Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressore, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata):

- Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline;

oppure

- Necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari

oppure

- Effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di efgartigimod in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti-recettore dell'acetilcolina (AChR). Il farmaco è disponibile come concentrato per soluzione per infusione endovenosa flaconi da 400 mg/20 ml ed è rimborsato in classe H/OSP (G.U. n. 160 del 11.07.2023).

La prescrizione da parte dei Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up della miastenia gravis deve avvenire attraverso la compilazione del relativo Registro web based AIFA.

AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata, sulla base di:

- un bisogno terapeutico moderato
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante metodo GRADE, moderata

In considerazione del recente inserimento in PTR (*vedi verbale CRF del 22 settembre 2022*) di eculizumab autorizzato per la stessa indicazione terapeutica (Miastenia gravis generalizzata refrattaria in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina), la Commissione Regionale del Farmaco chiede al Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci in neurologia di definire il posto in terapia di entrambi i farmaci.

M05BX07 VOSORITIDE – sc, H RRL (prescrizione di Centri per la diagnosi ed il trattamento dell'acondroplasia individuati dalle Regioni), REGISTRO WEB BASED AIFA. E' riconosciuta l'INNOVATIVITA'.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 2 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerata l'istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di vosoritide al trattamento dell'acondroplasia¹ in pazienti di età compresa tra i 2 e i 5 anni. Il farmaco era già stato approvato e rimborsato per la fascia di età compresa tra i 5 ed i 14 anni (al momento dell'inizio della terapia).

Vosoritide è classificato in classe H RRL. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up dell'acondroplasia deve avvenire attraverso il Registro web based AIFA.

Anche per la fascia d'età 2-5 anni, come avvenuto in precedenza per la fascia 5-14 anni AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività², sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante metodo GRADE, moderata

Le motivazioni sono riportate in esteso nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA, al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/70_VOXZOGO_scheda_innovativita.zip

In considerazione della estrema rarità della malattia, per la prescrizione (sul Registro web based AIFA) sono state attivate la U.O. Pediatria della AOU di Bologna e la S.C. Genetica medica dell'AUSL di Reggio Emilia, unici centri che hanno attualmente in carico pazienti con tale patologia.

Si specifica che l'attivazione di altri Centri per l'acondroplasia nell'ambito della Rete Malattie rare avverrà in funzione della necessità di presa in carico di eventuali pazienti attualmente non noti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Vosoritide è un peptide natriuretico di tipo C (CNP) modificato. Analogamente al CNP endogeno si lega al recettore del peptide natriuretico B (NPR-B), inibendo la cascata di chinasi che regola negativamente la crescita dell'osso endocondrale, favorendo la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

Il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea quotidianamente alla posologia di 15 mcg/kg/die.

Vosoritide è stato inserito in PTR con Determina n. 23028 del 22.11.2022 per l'indicazione nel "trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse".

¹ La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.

² Poiché il riconoscimento dell'innovatività, così come la negoziazione della rimborsabilità SSN, è avvenuto con tempi diversi per la fascia d'età 5-14 anni (G.U. n. 213 del 12.09.2022) e quella 2-5 anni (GU n. 160 del 11.07.2023), il requisito scade con tempi diversi, ovvero, rispettivamente il 12.09.2025 per la fascia d'età 5-14 anni e il 11.07.2026 per la fascia d'età 2-5 anni.

Nella G.U. n. 160 del 11.07.2023 è stata pubblicata la determina di negoziazione con la quale è stata estesa da parte di AIFA la rimborsabilità alla fascia di età compresa tra 2 e 5 anni. Contestualmente è stata riconosciuta al farmaco l'innovatività anche per questo setting di impiego.

Come si può osservare dalla Scheda di valutazione dell'innovatività, a tal fine, AIFA ha considerato, per quanto riguarda le prove di efficacia e sicurezza:

- i risultati dello studio registrativo principale di vosoritide, studio 111-301, un RCT di confronto con placebo condotto in bambini ed adolescenti con diagnosi di acondroplasia ed un'età compresa tra 5 e 14 anni compiuti al momento dell'arruolamento, con epifisi non chiuse [Savarirayan R et al. Lancet 2020];
- i risultati della Coorte 1 dello studio 111-206, un RCT che ha confrontato vosoritide con placebo in bambini di età compresa tra 0 e 60 mesi. Lo studio prevedeva l'arruolamento e trattamento sequenziale di Coorti di pazienti distinte per età. La Coorte 1 ha incluso bambini di età ≥ 2 anni e < 5 anni³.

Entrambi gli studi sono durati 52 settimane ed hanno dimostrato la superiorità di vosoritide rispetto al placebo in termini di variazione vs baseline della velocità annualizzata di crescita; la differenza assoluta è stata di 1,6 cm circa (95% CI 1,22-1,93) nel primo studio e di 1,1 cm circa (95% CI 0,13-2,07) nel secondo, senza che vi fossero differenze tra i bracci nel rapporto tra il segmento superiore e quello inferiore del corpo.

A settembre 2023 attraverso il sito di AIFA è stata diffusa una Nota informativa importante per informare gli operatori sanitari del cambio di confezionamento del farmaco, che a partire da luglio contiene un nuovo ago da utilizzare per prelevare il solvente ed una nuova siringa per la somministrazione, graduata in Unità e non più in ml.

I pazienti o chi se ne prende cura devono, pertanto essere informati di fare riferimento alla Tabella 1 dell'RCP del farmaco (Tabella 2 dell'Allegato alla Nota) per determinare la dose corretta in Unità da somministrare, sulla base del peso corporeo. La Nota è disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-vozzogo%C2%AE%EF%B8%8F-vosoritide->

N07BC02 METADONE (comprese) – os, H OSP, Tabella medicinali Sezione A DPR 309/90 e successive modifiche.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Terapia sostitutiva per la dipendenza da oppioidi (OST) in pazienti adulti, nell’ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 185 del 09.08.2023 è stata pubblicata la Determina di negoziazione di metadone cloridrato compresse per l'indicazione come “terapia sostitutiva per la dipendenza da oppioidi (OST) in pazienti adulti, nell’ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico”. Il farmaco è stato classificato in classe H OSP ed è collocato nella Sezione A della Tabella dei medicinali di cui al DPR 309/90 e successive modifiche e ne segue i formalismi prescrittivi.

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- del parere formulato dai Direttori dei SerDP rispetto al ruolo in terapia delle formulazioni in compresse per somministrazione orale dei farmaci per la OST. I Direttori hanno osservato che, in generale, le formulazioni in compresse presentando elevata idrosolubilità si possono associare in persone con dipendenza da oppiacei, inserite in un percorso di disassuefazione ma non ancora stabilizzate ad un rischio elevato di “misuso”. Pertanto, ritengono che tali formulazioni, per le quali esiste già un'esperienza di utilizzo, possano avere un ruolo limitatamente alle persone riabilite che assumono il metadone come farmaco stabilizzante, per le quali possono rappresentare uno strumento terapeutico efficace e de-stigmatizzante;
- del fatto che l'RCP del farmaco, al paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione ed al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego, fa riferimento esplicito alla possibilità che il farmaco venga prescritto come terapia domiciliare, nell’ambito di un percorso di presa in carico del paziente da parte del SerDP;

³ non è attualmente disponibile la pubblicazione in esteso.

- del percorso individuato dalla Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare per la consegna ai pazienti dei farmaci per il trattamento della dipendenza da oppiacei (Circolare 2 del 16.04.2021 avente ad oggetto “Indicazioni ai SerDP e agli Enti accreditati in merito alla consegna a pazienti di farmaci per la dipendenza da oppiacei”), in accordo con quanto previsto dal Decreto 16 novembre 2007 “Consegna dei medicinali per il trattamento degli stati di tossicodipendenza da oppiacei da parte delle strutture pubbliche o private autorizzate ai pazienti in trattamento”, pubblicato nella G.U. n. 278 del 29.11.2007;

ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del metadone cloridrato compresse limitatamente all’uso in persone riabilite che assumono già metadone come farmaco stabilizzante.

N07BC51 BUPRENORFINA/NALOXONE – sl, A MMR, PIANO TERAPEUTICO, Tabella medicinali Sezione A DPR 309/90 e successive modifiche.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell’ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L’obiettivo del componente naloxone è scoraggiare l’uso improprio per via endovenosa. E’ indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza”.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- delle valutazioni espresse nella riunione del 15 giugno 2023 rispetto all’inserimento in PTR dell’associazione buprenorfina/naloxone (il verbale della riunione del 15 giugno 2023 è disponibile al link:
https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_15-giugno-2023-approvato.pdf);
- del parere formulato dai Direttori dei SerDP rispetto al ruolo in terapia dell’associazione di buprenorfina/naloxone nell’ambito dei percorsi di disassuefazione dagli oppioidi

ritiene che l’associazione buprenorfina/naloxone possa essere considerata nel trattamento di persone che hanno accettato un percorso farmacologico di disassuefazione dalla dipendenza da oppioidi e per le quali è importante evitare il rischio di “misuse” della buprenorfina. Per la maggior parte di queste persone la presa in carico e la terapia farmacologica avvengono presso gli ambulatori dei SerDP, mentre una quota meno numerosa è rappresentata da pazienti in regime di detenzione penitenziaria.

Ritiene, inoltre, che la formulazione in compresse sublinguali sia di riferimento per i pazienti candidati all’uso dell’associazione e per i quali la somministrazione del farmaco avviene presso gli ambulatori dei SerDP.

Concordemente con quanto richiesto dai Direttori dei SerDP, la CRF concorda che l’uso della formulazione in film sublinguale dovrebbe essere riservata alla popolazione detenuta negli istituti penitenziari al fine di garantire la terapia ai pazienti limitando al contempo il rischio di un uso illecito dell’associazione stessa; tale formulazione presenta, infatti, la caratteristica di aderire irreversibilmente alla mucosa del cavo orale una volta assunta e fino a completa degradazione del film.

La CRF esprime, quindi, parere favorevole all’inserimento in PTR dell’associazione buprenorfina/naloxone, in entrambe le formulazioni transmucosali per il trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell’ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico limitando la formulazione in film all’uso nelle persone detenute negli Istituti penitenziari.

S01XA18 CICLOSPORINA (emulsione oftalmica in contenitori monodose) - loc, A/83 RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oculista), PHT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento della cheratite severa in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali".

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN (IN ACCORDO CON LA NOTA AIFA 83): "trattamento della cheratite grave in pazienti adulti affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali".

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 342 "MODULO REGIONALE PER L'EROGAZIONE DI CICLOSPORINA EMULSIONE OFTALMICA 1mg/ml DA PARTE DEI PUNTI DI DISTRIBUZIONE DIRETTA DELLE AZIENDE SANITARIE".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'emulsione oftalmica di ciclosporina alla concentrazione di 1 mg/ml, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR per l'indicazione rimborsata nel "trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali", in accordo con la Nota AIFA 83.

Il farmaco è classificato in classe A/Nota 83 con prescrizione limitativa ripetibile da parte di Centri ospedalieri o dello specialista oculista, PHT (GU n. 50 del 28.02.2023). Non è prevista la compilazione di un Piano Terapeutico.

Tenuto conto dei seguenti elementi:

- una formulazione oftalmica di ciclosporina allo 0,1% è già stata inserita in PTR per il trattamento della cheratocongiuntivite Vernal (VKC) nei bambini a partire dai 4 anni di età e negli adolescenti (Determina n. 10470 del 03.06.2021);
- per entrambe le formulazioni è previsto che il trattamento sia iniziato da uno specialista oculista;
- posologia e durata del trattamento sono diversi a seconda dell'indicazione per cui l'emulsione oftalmica di ciclosporina allo 0,1% viene prescritta;
- ciascuna delle due formulazioni ha diverse indicazioni e diverso nome commerciale ed è classificata come una differente specialità;
- entrambe le specialità disponibili sono collocate nel PHT;
- per la specialità indicata nel trattamento della VKC AIFA ha previsto la prescrizione mediante un Piano terapeutico cartaceo, senza definirne il relativo template;

la CRF decide di:

- confermare l'erogazione attraverso la Distribuzione Diretta per entrambe le specialità;
- definire, per entrambe le indicazioni del farmaco, un "Modulo regionale per l'erogazione di ciclosporina emulsione oftalmica alla concentrazione di 1mg/ml da parte dei Punti di Distribuzione Diretta delle Aziende Sanitarie" (Documento PTR n. 342*), al fine di facilitare gli specialisti oculisti delle Aziende sanitarie nella prescrizione e rendere più semplici ed omogenee le modalità di erogazione del farmaco a livello della Regione Emilia-Romagna.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La malattia di Sjögren è una patologia cronica autoimmune che colpisce le ghiandole esocrine, principalmente lacrimali e salivari, e si manifesta con riduzione della secrezione lacrimale (xeroftalmia) e salivare (xerostomia). Possono essere interessati anche altri organi o tessuti, come apparato muscolo-scheletrico, cute, polmone, sangue, reni, sistema nervosa periferico e sistema nervoso centrale.

La patologia ha una prevalenza di circa 1:1.000 ed una incidenza di 10-40 casi/100.000 persone/anno; è 4 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini.

Le forme di xeroftalmia gravi riguardano il 10% circa delle persone con malattia di Sjögren.

Le Linee Guida EULAR (update 2020) raccomandano di eseguire una valutazione oftalmologica volta a determinare il danno corneale, sulla base del quale viene definita la gravità della xeroftalmia.

A tal fine vengono utilizzati gli score OSS (Ocular Staining Score⁴) e OSDI (Ocular Surface Disease Index)⁵. Le Linee Guida raccomandano che entrambi gli score vengano impiegati per valutare la gravità della cheratocongiuntivite secca (KCS).

I sostituti lacrimali⁶ rappresentano i farmaci di prima scelta per il trattamento sia delle forme gravi che di quelle non gravi di KCS, eventualmente associati per un ciclo di breve durata (2-4 settimane) ad un corticosteroide topico⁷.

La ciclosporina topica rappresenta un'ulteriore opzione in caso di mancata risposta o se il corticosteroide topico non è tollerato.

Le formulazioni galeniche di ciclosporina, sotto forma di emulsione oftalmica a concentrazioni variabili dallo 0,05% al 2%, sono state utilizzate nella pratica clinica per molto tempo come alternativa agli steroidi nelle forme gravi di KCS.

L'emulsione oftalmica di ciclosporina allo 0,1% in confezione da 30 contenitori monodose rappresenta la prima specialità medicinale disponibile in commercio per tale indicazione⁸. Il farmaco è stato autorizzato con il nome commerciale di Ikervis[®] mediante procedura centralizzata EMA.

AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità per le indicazioni terapeutiche incluse nella Nota 83 ovvero per il "trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali".

Secondo quanto riportato in RCP, il farmaco va somministrato alla posologia raccomandata di una goccia una volta al giorno nell'occhio/i interessato/i, prima di andare a dormire.

Il trattamento deve essere iniziato da un oculista o un operatore sanitario esperto in oftalmologia; la risposta deve essere rivalutata almeno ogni 6 mesi.

⁴ lo score OSS va da 0 a 12 e si basa sulla osservazione della superficie oculare dopo colorazione con verde di lissamina della congiuntiva e con fluoresceina della cornea per valutarne l'integrità. Un punteggio ≥ 5 è stato adottato nella classificazione dell'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) come soglia per definire anomala la colorazione dell'occhio. [Shiboski CH et al. 2016]

⁵ lo score OSDI combina la valutazione del danno corneale (staining alla fluoresceina) con la valutazione dei sintomi associati. Viene valutato mediante un questionario composto da 12 item che riguardano i sintomi dell' "occhio secco" e l'impatto sulla vista. Il punteggio OSDI totale va da 0 a 100. Un punteggio da 0 a 12 corrisponde ad una condizione di normalità, da 13 a 22 a malattia dell'occhio secco lieve, da 23 a 32 a malattia moderata e > 33 a malattia grave. Una riduzione dello score $\geq 30\%$ viene considerata clinicamente rilevante.

⁶ nel nostro Paese sono rimborsati SSN in Nota AIFA 83 per il trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca su base autoimmune) iostituti lacrimali a base di carbomer o carbopol

⁷ Nessuna delle formulazioni per uso oftalmico a base di corticosteroidi è rimborsata SSN.

⁸ La confezione da 120 contenitori monodose è in commercio con il nome di Verkazia[®] ed è indicata e rimborsata SSN per il "trattamento della cheratocongiuntivite di Vernal (VKC) severa nei bambini al di sopra di 4 anni e negli adolescenti". Verkazia[®] ed Ikervis[®] presentano lo stesso titolare AIC.

RETTIFICHE DI ERRORI MATERIALI PRESENTI NELL'ALLEGATO ALLA DETERMINA N. 19183 DEL 13/09/2023 DI AGGIORNAMENTO GIUGNO-LUGLIO 2023 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Nell'Allegato alla determina n. 19183 del 13/09/2023, si rettificano i seguenti errori materiali:

- per mero errore materiale è stata riportata nella Tabella 1 a pagina 26 di 32 una posologia non corretta per il farmaco inebilizumab. La posologia corretta è la seguente:
 - dose di carico raccomandata: 300 mg mediante infusione e.v. seguita 2 settimane dopo da una seconda infusione endovenosa di 300 mg;
 - dose di mantenimento raccomandata: 300 mg mediante infusione e.v. ogni 6 mesi;
- per mero errore materiale è stata riportata la seguente indicazione terapeutica nel riquadro relativo al farmaco asciminib; “terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)”; l'indicazione terapeutica corretta è la seguente: “trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici”.

Il documento PTR n. 342 è agli atti del Settore Assistenza Ospedaliera e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

FARMACI INNOVATIVI RECENTEMENTE NEGOZIATI, DA RENDERE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILI PER LE INDICAZIONI REGISTRATE

Nel rispetto di quanto previsto dall'art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, sono resi disponibili, nelle more delle raccomandazioni del Panel GReFO e della valutazione da parte della CRF, i seguenti farmaci:

- **brexucabtagene autoleucl** per l'indicazione rimborsata SSN nell'uso per il "trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria". Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività condizionata (GU n. 283 del 04.12.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.
- **axicabtagene ciloleucl** per l'indicazione rimborsata SSN nell'uso per il "trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma a cellule B ad alto grado (high-grade B cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro dodici mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività (GU n. 675 del 06.11.2023).

- **trastuzumab deruxtecan** per l'indicazione rimborsata SSN nell'uso "in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante".

Al farmaco è stata riconosciuta per tale indicazione l'innovatività (GU n.296 del 20.12.2023). Classificazione SSN: H OSP. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.