Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 27 novembre 2024 ore 14:30 – 18:30

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams**.**

Presenze CRF:

Dott. Antonio Balotta	presente
Dott.ssa Maria Barbagallo	presente
Dott. Giovanni Maria Centenaro	presente
Dott.ssa Rossana De Palma	assente g.
Dott. Carlo Descovich	assente g.
Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo	presente
Dott. Nicola Cosimo Facciolongo	presente
Dott. Marco Fusconi	presente
Dott. Marcello Galvani	presente
Dott. Giuseppe Longo	presente
Dott. Nicola Magrini	presente
Dott.ssa Marcora Mandreoli	presente
Dott. Giorgio Mazzi	presente
Dott. Alessandro Navazio	presente
Dott.ssa Giovanna Negri	presente
Dott.ssa Maria Giulia Negri	presente
Dott. Giovanni Pinelli	assente g.
Dott.ssa Silvia Riccomi	presente
Dott.ssa Lucia Rossi	assente g.
Dott.ssa Elisa Sangiorgi	presente
Dott. Denis Savini	assente g.
Dott.ssa Alessandra Sforza	presente
Dott. Stefano Tamberi	assente g.
Prof.ssa Valeria Tugnoli	assente g.
Prof. Pierluigi Viale	presente

Presenze Segreteria Scientifica:
Dott.ssa Roberta Giroldini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi, Dott.ssa Anna Maria Potenza, Dott.ssa Margherita Selleri, Dott.ssa Julia Szyszko.

Hanno partecipato, inoltre, in qualità di uditori: il Dott. Giancarlo Gargano, il Prof. Federico Marchetti, il Prof. Riccardo Masetti, il Dott. Andrea Marchi, la Dott.ssa Ilaria Mazzetti, la Dott.ssa Marta Morotti, la Dott.ssa Roselena Nigro, la Dott.ssa Francesca Rosini, la Dott.ssa Ester Sapigni, la Dott.ssa Sandra Sottili.

Hanno partecipato, inoltre, alla riunione il Dott. Christian Cintori e la Dott.ssa Giovanna Mattei del Settore prevenzione al fine della discussione dei punti 1.3 e 3.3 dell'ordine del giorno.

1.1. Analisi andamento della spesa farmaceutica

È stato presentato l'andamento della spesa farmaceutica, aggiornato ad ottobre 2024. In particolare, sono state approfondite le principali classi di farmaci che hanno contribuito a determinare la spesa ospedaliera nei primi 10 mesi 2024 e ne è stato raffrontato l'andamento con lo stesso periodo del 2023.

1.2 Aggiornamento rispetto alla disponibilità di nirsevimab e all'immunizzazione verso RSV

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- dell'adesione alla profilassi contro la bronchiolite da virus respiratorio sinciziale con il farmaco nirsevimab registrata nei primi due mesi (ottobre e novembre 2024), che è risultata molto elevata,
- del fatto che quest'anno l'esordio del periodo epidemico di RSV sembra ritardare ed è atteso per metà/fine dicembre, con un possibile prolungamento al mese di marzo compreso, analogamente a quanto osservato nelle stagioni pre-COVID19,
- della disponibilità, in base alla procedura aggiudicata da IntecentER di dosi di nirsevimab da 100 mg, utilizzabili nei nati di peso superiore a 5 kg;
- di quanto previsto dall'intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Attività per l'accesso universale dei neonati all'immunizzazione passiva contro il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)", Rep. atti n. 188 /CSR del 17 ottobre 2024, la quale dovrebbe a breve essere oggetto di specifico Decreto Ministeriale;

propone di valutare di richiamare i nati nel mese di settembre 2024, non già inclusi nella campagna di profilassi, programmando la somministrazione del farmaco in dicembre.

Si concorda che tale proposta venga condivisa con il Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci per la profilassi delle infezioni da RSV nella riunione programmata per il 28 novembre 2024.

La Commissione Regionale del Farmaco propone, inoltre, che per la stagione epidemica 2024/2025 venga valutata la vaccinazione nei confronti di RSV, in particolare negli anziani e nei soggetti immunodepressi.

Si concorda che tale proposta venga trasmessa al Settore prevenzione, affinchè venga sottoposta alla Commissione vaccini.

1.3. Aggiornamento sui criteri per la vaccinazione dei soggetti che hanno avuto recidive di infezione da H. zoster

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, visti i criteri per l'offerta a carico SSR della vaccinazione contro H. zoster trasmessi dal Settore Prevenzione alle Aziende sanitarie, ovvero:

- soggetti che compiono 65 anni a partire dai nati nel 1952;
- soggetti a partire dai 18 anni d'età, con le seguenti patologie:
  - Cardiopatie croniche (esclusa l'ipertensione isolata);
  - Diabete mellito;
  - Patologie polmonari croniche, comprese le BPCO;
  - Soggetti in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva;
  - Insufficienza renale cronica, trattamento dialitico;
  - Soggetti in attesa o trapiantati di organo solido;
  - Trapianto di cellule staminali emopoietiche;
  - Patologie oncologiche e oncoematologiche;
  - Positività al virus dell'HIV;
  - Singolo episodio complicato di Herpes zoster (nevralgia post-erpetica e/o encefalite, herpes zoster oftalmico e/o auricolare);
  - Storia clinica di recidive di Herpes zoster (almeno due episodi certificati dallo specialista o dal medico curante).

ha formulato le seguenti considerazioni:

- rispetto all'offerta per età, chiede che venga presa in considerazione la possibilità di ampliare la coorte a cui è offerta la vaccinazione;
- rispetto ai pazienti con diabete mellito, ritiene che la proposta della vaccinazione dovrebbe riguardare in particolare i pazienti con malattia mal compensata;
- rispetto ai pazienti con storia di almeno un episodio di Herpes zoster (ultimi 2 punti) propone che venga considerata l'offerta ai pazienti che hanno presentato un singolo episodio, complicato o non complicato, di Herpes zoster (certificato dal MMG o da specialista o da altro medico curante).

Si concorda che le considerazioni della CRF vengano trasmesse formalmente al Settore prevenzione, affinché vengano sottoposte alla Commissione vaccini.

1.4. Definizione di una strategia regionale per la gestione di proposte di fornitura di farmaci C nn o di loro campionatura

Argomento rimandato alla riunione della CRF di dicembre 2024.

1.5. Calendario prossime riunioni della CRF

L'approvazione del calendario per il primo semestre 2025 avverrà nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco di dicembre.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per selinexor in associazione a bortezomib e desametasone per il "trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente e refrattari alla lenalidomide*" ha approvato la raccomandazione formulata dal gruppo, come di seguito riportato.
Selinexor è classificato in fascia H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

*In accordo ai criteri di eleggibilità definiti da AIFA (registro web-based).

Trattamento: selinexor+ bortezomib+desametasone (dalla 2° linea di terapia)
Raccomandazione: "Nei pazienti adulti, con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente, e refrattari alla lenalidomide, selinexor in associazione a bortezomib e desametasone potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di **qualità moderata** e rapporto **benefici/rischi favorevole.**

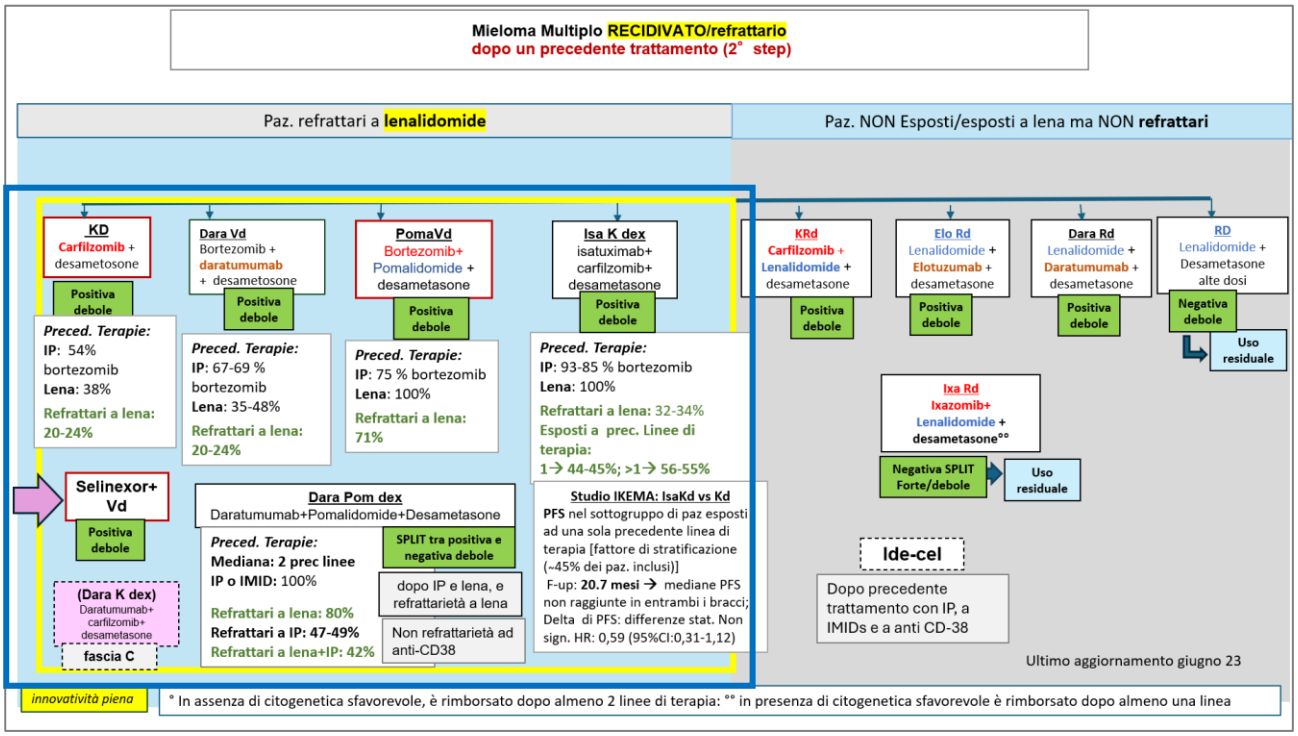

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato -refrattario dopo almeno una linea di terapia. Focus sul trattamento per i pazienti refrattari a lenalidomide (cornice blu).

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per teclistamab in monoterapia per "il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno **tre precedenti terapie**, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia" ha approvato la raccomandazione formulata dal gruppo, come di seguito riportato. Teclistamab è classificato in fascia H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: **teclistamab** (dalla 4° linea di terapia)
Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, che abbiano ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 e con dimostrata progressione della malattia con l'ultima terapia, teclistamab, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di **qualità bassa** e rapporto **benefici/rischi favorevole.**

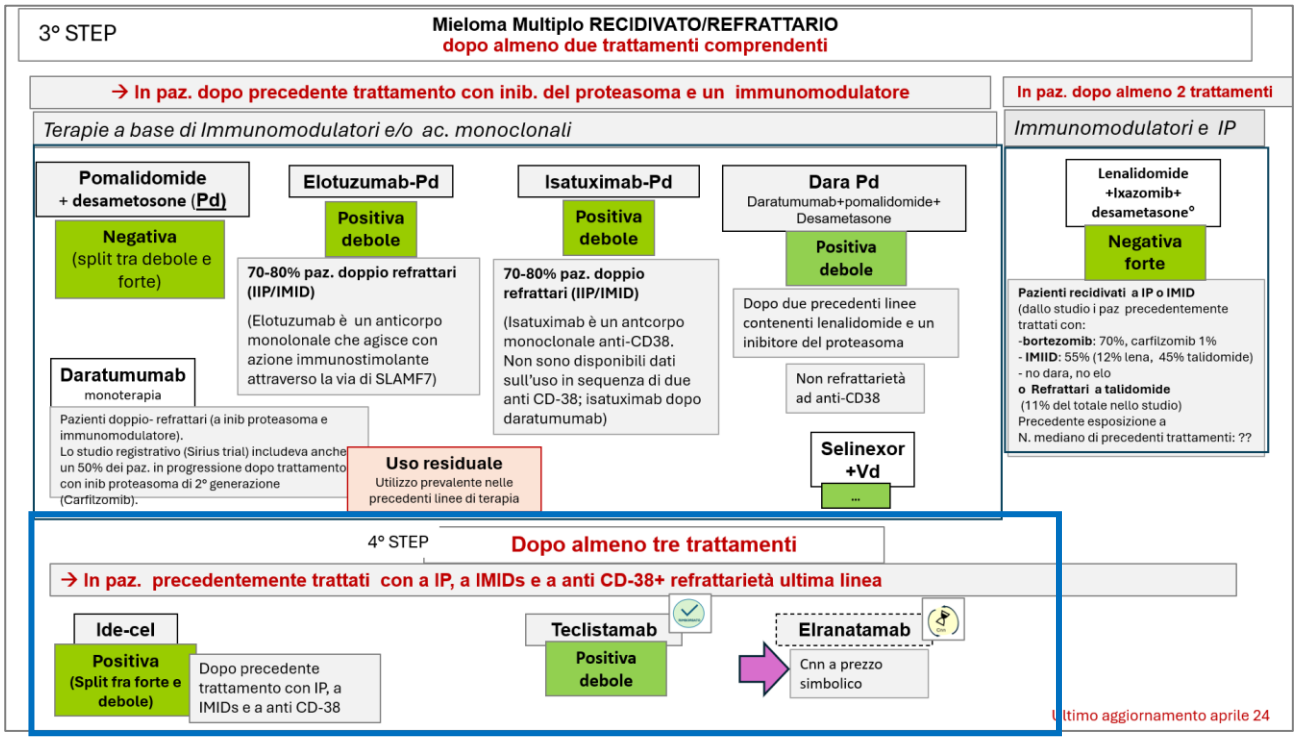

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario dopo almeno 3 precedenti trattamenti (cornice blu).

TUMORE MAMMARIO, RO POSITIVI E HER2 NEGATIVI, IN STADIO AVANZATO/METASTATICO, IN 1° LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso visione dell'aggiornamento delle raccomandazioni sugli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti, palbociclib, ribociclib e abemaciclib per il "trattamento di pazienti con tumore mammario, RO positivi e HER2 negativi, in stadio avanzato/metastatico, in postmenopausa, in 1° linea di terapia" ha approvato le raccomandazioni formulate dal gruppo alla luce degli aggiornamenti disponibili, come di seguito riportato.

Gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti: sono classificati in fascia H-RNRL. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: **Palbociclib+IA**

raccomandazione:

Il Panel si è diviso quasi equamente fra positiva debole e negativa debole alla luce di dati di efficacia che, pur mostrando un vantaggio di PFS per palbociclib+IA, non hanno mostrato un vantaggio clinico in termini di OS. **Raccomandazione SPLIT fra positiva debole e negativa debole**, evidenze considerate di qualità **moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**.

Trattamento: **ribociclib+IA**

raccomandazione:

"Nei pazienti, adulti, con tumore mammario, RO positivi e HER2 negativi, in stadio avanzato/metastatico, in postmenopausa, in 1° linea di terapia, **ribociclib** in associazione ad un inibitore dell'aromatasi (letrozolo) deve essere utilizzato".

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

Trattamento: **abemaciclib+IA**
raccomandazione:
"Nei pazienti, adulti, con tumore mammario, RO positivi e HER2 negativi, in stadio avanzato/metastatico, in postmenopausa, in 1° linea di terapia, **abemaciclib** in associazione ad un inibitore dell'aromatasi (letrozolo) potrebbe essere utilizzato".
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di **qualità moderata** e rapporto **benefici/rischi favorevole.**

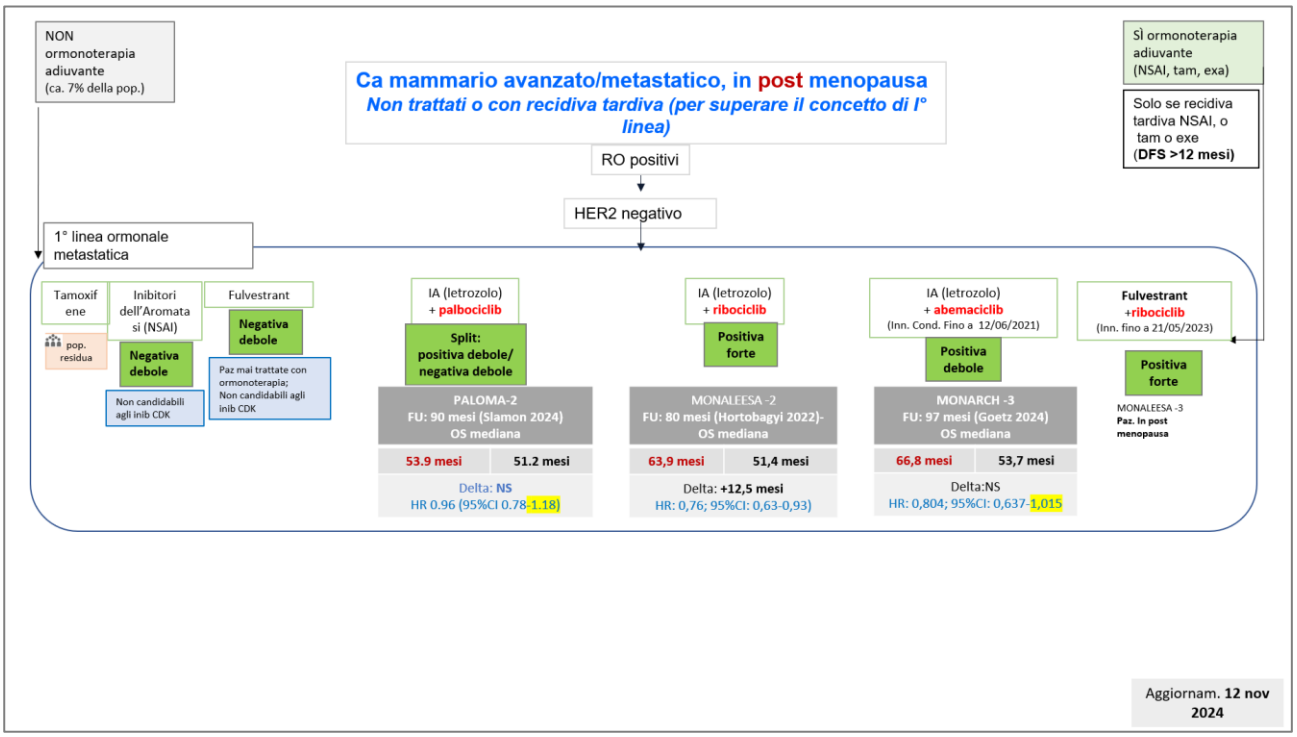

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore mammario, RO- HER2+, in stadio avanzato/metastatico, in 1° Linea di terapia.

Commento del Panel alle raccomandazioni
Alla luce dei dati di letteratura disponibili, con particolare riferimento agli studi registrativi dei tre inibitori CDK4/6, ad un follow-up aggiornato a 7-8 anni, sono state riviste le raccomandazioni precedentemente formulate sugli inibitori CDK 4/6 nel tumore della mammella RO- e HER2-, in stadio avanzato in 1°Linea di terapia.
Gli RCT disponibili, a supporto delle raccomandazioni, sono stati considerati di qualità moderata (GRADE).
Le raccomandazioni relative ai tre inibitori CDK 4/6 sono state formulate tenendo conto degli aspetti di seguito riportati:

- **ribociclib+IA** → la raccomandazione **positiva forte**, tiene in considerazione il dato di superiorità di ribociclib+IA (inibitore dell'aromatasi) vs IA in termini di Overall Survival (Monaleesa-2), ad un follow up mediano di 80 mesi, con un vantaggio statisticamente significativo di circa 12 mesi rispetto alla terapia con IA. Tale risultato si aggiunge al dato consolidato di superiorità in termini di PFS.

- **Abemaciclib+IA** →la raccomandazione **positiva debole**, tiene conto dei dati di efficacia disponibili per abemaciclib +IA vs IA, che hanno mostrato un ampio beneficio in termini **di PFS**, vantaggio per abemaciclib di circa 13 mesi vs IA, senza raggiungere la superiorità statistica in termini di sopravvivenza globale. Al follow-up mediano di 97 mesi, si osserva complessivamente un'ampia differenza in OS, seppur statisticamente non significativa, le curve dei due trattamenti si sovrappongono e si incrociano prima dei 30 mesi (*Goetz MP et al., Annals of Oncology 2024*). Dai 30 mesi in poi le curve di sopravvivenza procedono separatamente mantenendo il distacco a favore di abemaciclib.

- **Palbociclib+IA→** la raccomandazione è risultata **split fra positiva e negativa debole**, il Panel si è diviso quasi equamente alla luce di dati di efficacia disponibili che, pur mostrando un vantaggio in PFS per palbociclib+IA, non hanno confermato il vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS).

Alla luce delle raccomandazioni formulate, la CRF in accordo con il gruppo GReFO suggerisce di chiedere in AIFA la rivalutazione del costo terapia in proporzione al valore terapeutico di ciascuno dei 3 inibitori delle chinasi ciclino-dipendente derivante dall'aggiornamento delle evidenze cliniche ad oggi disponibili.

MELANOMA METASTATICO 1°LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso visione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a relatlimab per il "trattamento di **prima linea** del **melanoma avanzato** (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di **età pari o superiore a 12 anni** con espressione tumorale del **PD-L1 < 1%**." ha approvato le raccomandazioni formulate dal gruppo, estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.
Nivolumab-Relatlimab è classificato in fascia H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: nivolumab+relatlimab
Raccomandazione:
"Nei pazienti adulti con melanoma metastatico, con espressione di PD-L1<1%, nivolumab in associazione a relatlimab, in 1° linea di terapia deve essere utilizzato".
Raccomandazione **POSITIVA FORTE** formulata sulla base di evidenze considerate di **qualità moderata** e rapporto **benefici/rischi favorevole.**

Trattamento: nivolumab in monoterapia
Raccomandazione:
"Nei pazienti adulti con melanoma metastatico, con espressione di PD-L1<1%, nivolumab in monoterapia, in 1° linea di terapia non dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)".
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di **qualità moderata** e rapporto **benefici/rischi favorevole-incerto.**

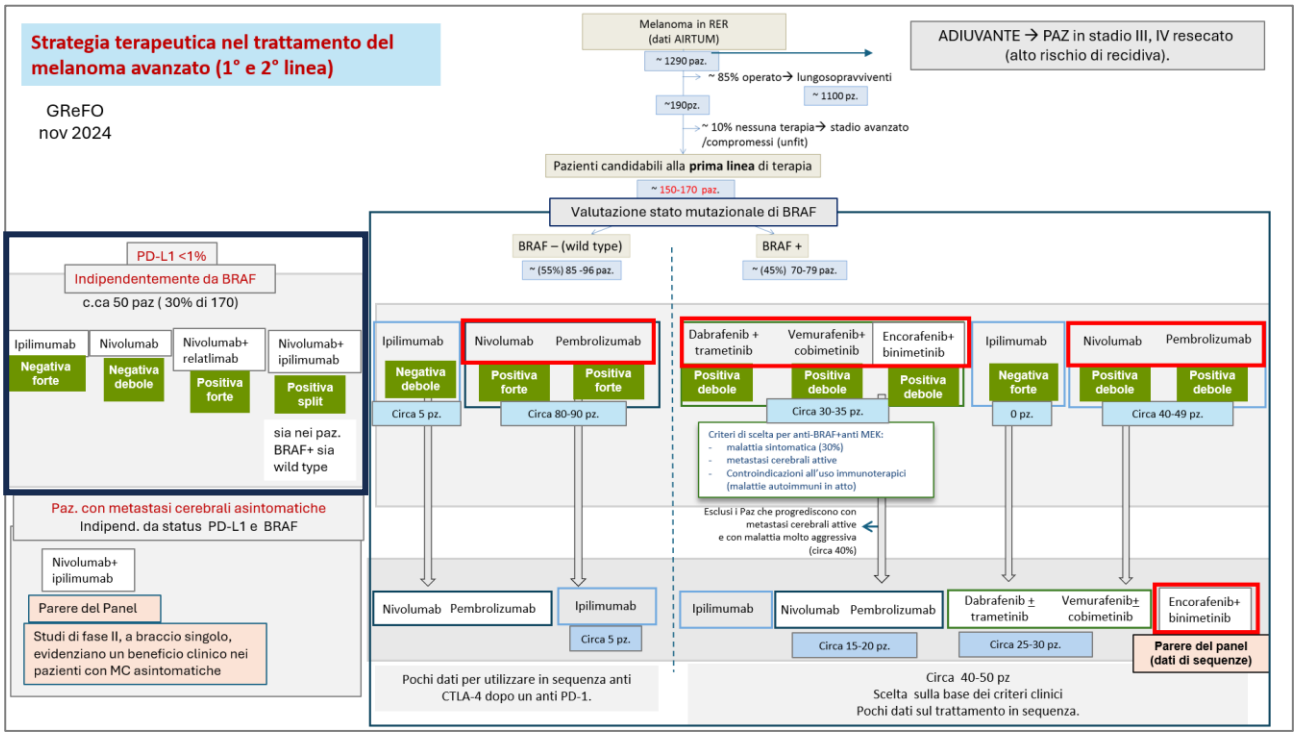

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del melanoma avanzato, in 1° Linea di terapia. Focus sul setting di pazienti con espressione di PD-L1<1% indipendentemente dallo stato d BRAF (cornice blu).

2.2. Farmaci dermatologici: ruxolitinib topico nel trattamento della vitiligine non segmentale, farmaci biologici per la dermatite atopica (dupilumab, tralokinumab), ritlecitinib per l'alopecia areata. Dupilumab nel trattamento della prurigo nodularis (innovatività condizionata)

ATC D11AH09 **RUXOLITINIB –** loc, A PHT RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: dermatologi), PT CARTACEO AIFA.
INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento della vitiligine non segmentale con interessamento facciale negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età."

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: per il trattamento della vitiligine non segmentale con interessamento facciale e BSA affetta da vitiligine compresa tra 0,5% e 10% negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età.

L04AF08 **RITLECITINIB** -os H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti: dermatologi, pediatri) SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEO AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: trattamento dell'alopecia areata severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: Ritlecitinib è rimborsato unicamente per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con alopecia areata severa (punteggio SALT ≥50) che sono candidati alla terapia sistemica e che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti alle opzioni terapeutiche alternative o per i quali le opzioni terapeutiche alternative non sono appropriate.

ATC D11AH05 **DUPILUMAB** – sc A PHT RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, otorinolaringoiatra, gastroenterologo, internista, pediatra), PT CARTACEO AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "nel trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 anni eleggibili per la terapia sistemica".

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni: per il trattamento della dermatite atopica grave, nei bambini eleggibili alla terapia sistemica, che presentano almeno una delle seguenti condizioni: 1. Punteggio EASI ≥24; 2. Localizzazione in zone visibili (volto, mani) e/o sensibili (genitali, perianali/perineali); 3. Valutazione del prurito con scala NRS ≥7; 4. Valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥10

ATC D11AH07 **TRALOKINUMAB** -sc H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: dermatologi, pediatri), PT CARTACEO AIFA

NUOVA 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

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: Bambini di età compresa tra 12 e 17 anni e peso ≥ 30 kg trattamento della dermatite atopica grave (punteggio EASI ≥24) unicamente in combinazione con i corticosteroidi topici, eleggibili alla terapia sistemica, che presentano almeno una delle seguenti condizioni: 1. Punteggio EASI ≥24; 2. Localizzazione in zone visibili (volto, mani) e/o sensibili (genitali, perianali/perineali); 3. Valutazione del prurito con scala NRS ≥7; 4. Valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥10.

ATC D11AH05 **DUPILUMAB** – sc A PHT RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, otorinolaringoiatra, gastroenterologo, internista, pediatra), PT CARTACEO AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) grave eleggibili per la terapia sistemica".

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) grave eleggibili per la terapia sistemica che presentano tutte le seguenti caratteristiche:

- valutazione del prurito con scala NRS ≥7
- presenza di un numero di noduli ≥20
- IGA = 4

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco approva le considerazioni espresse dal GdL sui farmaci in dermatologia, riportate di seguito.

Per quanto riguarda ruxolitinib crema 15 mg/g in tubi da 100 g, il GdL **ritiene che**:

- **il beneficio clinico** osservato nello studio registrativo sia moderato a fronte di una grande aspettativa da parte dei pazienti motivata da una risposta alle attuali opzioni di trattamento molto variabile da paziente a paziente, di durata limitata (frequenti recidive), con risultati estetici spesso non soddisfacenti e gravata dalla comparsa di effetti collaterali. Inoltre, segnala che non sono ancora disponibili i dati di efficacia e sicurezza del trattamento a lungo termine;
- **il n. di pazienti candidati a ruxolitinib** potrebbe essere stimato a partire dal numero di pazienti attualmente in trattamento con fototerapia. Ruxolitinib può essere considerato come alternativa alla fototerapia, in particolare nei soggetti con una malattia ad alto impatto sulla qualità di vita e che hanno una risposta non soddisfacente ai trattamenti topici
- **il disagio per il paziente** (fra i criteri di rimborsabilità descritti nella scheda di prescrizione AIFA) possa essere definito da un punteggio sulla scala DLQI > 10;
- la popolazione di **età compresa fra i 12 e 17 anni** sia poco rappresentata nello studio registrativo (n=36/343) ma il CHMP di EMA ha considerato che l'efficacia clinica fosse sovrapponibile a quella descritta per la popolazione adulta. In questa fascia di età la malattia è poco frequente e una un'opzione terapeutica alternativa a quella convenzionale può essere considerata, in particolare nei casi in cui la malattia ha un forte impatto sulla qualità di vita in questo delicato periodo della vita;
- **la durata del trattamento** (6 mesi/1 anno) è difficilmente prevedibile poichè dipende dall'area di cute da trattare e verrà comunque monitorata e valutata nell'ambito di una riunione del GdL programmata a 6 mesi dalla disponibilità del farmaco in PTR;

- **il costo di un trattamento** è difficilmente stimabile considerato che può prevedere l'utilizzo minimo di due tubi di crema fino ad un massimo di 24 tubi/anno a seconda dell'estensione dell'aerea di cute da trattare.

Per quanto riguarda **ritlecitinib 50 mg capsule,** il GdL ritiene che in assenza di studi di confronto diretto, non è attualmente possibile trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un JAKi rispetto all'altro (baricitinib) nell'uso prevalente, nel trattamento dell'alopecia areata severa negli adulti. La stima di utilizzo negli adolescenti (dai 12 anni) potrebbe essere di circa 60-70 pazienti in Regione-ER. Riguardo al profilo di sicurezza il CHMP di EMA ha ritenuto di non poter escludere a priori l'eventuale comparsa di eventi avversi CV maggiori o di TEV segnalati per altri farmaci di questa classe. Di conseguenza le avvertenze descritte in RCP per i farmaci di questa classe sono state inserite anche nella scheda tecnica di ritlecitinib.
La prescrizione deve avvenire da parte delle UU.OO./Ambulatori ospedalieri di Dermatologia delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna.
La CRF in merito all'inserimento in PTR di (vedi verbale CRF ottobre 2024):

- tralokinumab 150 mg in siringa per infusione SC per l'estensione di indicazione "Trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti e adolescenti (12-17 anni) che sono candidati alla terapia sistemica."
- dupilumab 300 mg siringhe o penne preriempite per infusione SC per l'estensione di indicazioni nel trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 anni eleggibili per la terapia sistemica.

  specifica che per quanto riguarda dupilumab, in considerazione del fatto che l'estensione delle indicazioni per età riguarda bambini anche molto piccoli nei quali diagnosi e trattamento possono essere effettuati dal pediatra con competenza in dermatologia, ritiene di estendere la prescrizione alle UU.OO. di pediatria delle Aziende sanitarie che presentano competenze in ambito dermatologico. Chiede a tal fine che le Aziende Sanitarie individuino le UU.OO. di pediatria che rispondono a pale requisito.

La CRF approva l'inserimento in PTR di dupilumab 300 mg SC in penne/siringhe preriempite per l'estensione di indicazione per il trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) grave eleggibili per la terapia sistemica. Le prove di efficacia e sicurezza disponibili in questo setting supportano la valutazione eseguita da AIFA che attribuisce a dupilumab una innovatività condizionata motivata da un bisogno clinico importante, un beneficio aggiuntivo moderato e una qualità delle evidenze moderata.
Inoltre, recepisce le considerazioni espresse dal GdL che descrive la prurigo nodularis come una variante fenotipica della dermatite atopica, afferma che le forme isolate di malattia sono poco numerose e che la maggior parte dei pazienti potrebbero essere già in trattamento per DA con dupilumab o altri anticorpi monoclonali.

2.3. Deucravacitinib nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti candidati a terapia sistemica: mandato al GdL Farmaci in dermatologia di definizione del posto in terapia

L04AF07 DEUCRAVACITINIB – os, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: dermatologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in adulti candidati alla terapia sistemica".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerato che è attivo un Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Dermatologia, al quale è stato affidato il mandato di definire il posto in terapia dei farmaci biologici per il trattamento della psoriasi a placche, decide di affidare al Gruppo di Lavoro la valutazione di deucravacitinib ed aggiornare le raccomandazioni contenute nel Documento "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave, nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici. Linee guida terapeutiche n. 1" (Documento PTR n. 94). L'inserimento di deucravacitinib in PTR avverrà successivamente alla definizione del posto in terapia da parte del Gruppo di Lavoro.

2.4. Mirikizumab nel trattamento della Colite ulcerosa

L04AC24 MIRIKIZUMAB – ev, sc, H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, gastroenterologo), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un trattamento biologico".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco inserisce in PTR mirikizumab 300 mg flaconcini da 15 ml (20mg/ml) e penne preriempite da 1 ml (100 mg/ml) e approva l'aggiornamento della Raccomandazione n. 4 del Documento PTR n. 306 "**Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa nell'adulto"** proposta dal GdL regionale sui Farmaci per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, di seguito riportata.

Quesito 4	**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?** **Quali i criteri di scelta fra i biologici disponibili?** **Quali i dati di sicurezza per i farmaci biologici?**

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro concorda che **nei pazienti con CU di grado moderato-grave il ricorso a un biologico deve essere considerato**, in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori)*,* **in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:**

- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale/endovenosa.
- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica **e** resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina.

Dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro ritiene che **adalimumab, golimumab, infliximab, mirikizumab, vedolizumab ed ustekinumab siano efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della CU di grado moderato-grave.**

Rispetto alla definizione del loro posto in terapia, **esprime le seguenti considerazioni**:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo;
- è presente un unico studio di confronto "testa a testa" fra vedolizumab EV e adalimumab SC;
- non sono presenti studi di confronto diretto fra VDZ e INF per entrambe le vie di somministrazione;
- solo infliximab EV ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella CU grave
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;

e formula le seguenti raccomandazioni:

- **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) <u>dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa</u> l'uso di infliximab EV (originatore o biosimilare) deve sempre essere considerato;
- **nei pazienti con CU moderata** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), poiché le evidenze disponibili non consentono di definire il posto in terapia di **ADA, GOL, INF, MIRI, VDZ ed UST**, la scelta del primo trattamento con biologico dovrebbe avvenire **caso per caso** sulla base dei seguenti elementi clinici:
  - valutazione attenta del grado di attività della malattia;
  - disponibilità di dati solidi di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo;
  - presenza di controindicazioni/intolleranza ai diversi farmaci;
  - presenza di patologie associate;
  - tubercolosi latente in profilassi antitubercolare.
- le formulazioni di infliximab e vedolizumab per somministrazione sottocutanea possono essere considerate nei pazienti con risposta clinica stabile dopo l'infusione di almeno due dosi per via endovenosa.

Il GdL ritiene che avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNFa, inibitori delle integrine e delle interleuchine) e all'interno di ogni singola classe nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, a parità di efficacia, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente. Particolare cautela deve essere adottata nell'uso della terapia con farmaci biologici (compreso vedolizumab) nel paziente di età molto avanzata e/o patologie associate, alla luce del rischio di infezioni gravi.

2.5. Ravulizumab nel trattamento della NMOSD e della miastenia gravis

L04AJ02 RAVULIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA.

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE:
Miastenia gravis generalizzata (MGg): terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da MGg e positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR).

Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD): trattamento di pazienti adulti affetti da NMOSD positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4).

NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE RIMBORSATE SSN:
Miastenia gravis generalizzata (MGg): 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:
- Severità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA;
- Punteggio MG-ADL ≥6;
- 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 plasmaferesi o immunoglobuline;

oppure
  - Necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline IGv ad intervalli regolari

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

Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD): 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.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del farmaco, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ravulizumab nelle indicazioni in oggetto, ha:

- espresso **parere favorevole all'inserimento delle estensioni di indicazioni** del farmaco in PTR;
- **confermato i Centri prescrittori** già individuati al momento dell'inserimento dei farmaci per il trattamento della NOMOSD (eculizumab, satralizumab, inebilizumab) e per la miastenia gravis (eculizumab, efgartigimod) prcedentemente valutati;
- **confermato il mandato affidato al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci neurologici** di definire il posto in terapia dei farmaci disponibili per il trattamento, rispettivamente, di NMOSD e Mg.

Ravulizumab è classificato in classe H OSP e la sua prescrizione deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA mediante i Registri web based per il trattamento i NMOSD e Mg (G.U. n. 175 del 27/07/2024).

2.6. Farmaci emofilia A

Argomento rimandato alla riunione della CRF di dicembre 2024.

3.1. Acido bempedoico: analisi della prescrizione, della spesa e dell'impatto del trasferimento in DPC

Argomento rimandato alla riunione della CRF di dicembre 2024.

3.2. Eliminazione DocPTR 173: Linee guida terapeutiche n. 5: "Nuovi farmaci per la cura del diabete, con particolare riferimento a incretino-mimetici (DPP-4 e GLP-1 a.) e glifozine (SGLT-2 i.)" in quanto superato dal DocPTR 349: "Farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 2: considerazioni e raccomandazioni del Gruppo di Lavoro regionale"

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco decide di **eliminare dal PTR il Documento PTR n. 173 Linee guida terapeutiche n. 5: "Nuovi farmaci per la cura del diabete, con particolare riferimento a incretino-mimetici (DPP-4 e GLP-1 a.) e glifozine (SGLT-2 i.)" in quanto superato dal Documento PTR n. 349 "Farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 2: considerazioni e raccomandazioni del Gruppo di Lavoro regionale" (inserito in PTR con Determina n. 22672 del 29/10/2024).**

3.3. **Trattamento della scabbia: aggiornamento PTR**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco considerato che:

- nella Regione Emilia-Romagna i dati presenti nel Sistema Informativo "Sorveglianza Malattie Infettive" (SMI) indicano che i casi di scabbia confermati nel quinquennio 2019-2023 sono stati pari a 9.501, con numerosità in aumento nel quinquennio considerato (da 1.450 nel 2019 a 3.688 nel 2023). Il numero complessivo dei focolai di scabbia rilevati nel 2023 è stato pari a 508, con il coinvolgimento di 1.590 persone, e l'interessamento anche di residenze socio-sanitarie o socio-assistenziali;
- il PTR contiene dalla sua istituzione i seguenti principi attivi per il trattamento della malattia: ivermectina (per uso orale, come farmaco estero), piretrine e piretroidi (per applicazione topica), bisbutilcarboetilene (per applicazione topica). I prodotti ad uso topico sono tutti classificati in fascia C;
- con DGR n. 1183 del 24/06/2024 e successive modifiche la Regione Emilia-Romagna ha definito "indicazioni per l'erogazione diretta, gratuita e su prescrizione medica delle formulazioni farmaceutiche finalizzate al trattamento dei casi di scabbia e alla profilassi dei contatti stretti di caso individuati dal Servizio di Igiene e Sanità Pubblica attraverso l'indagine epidemiologica", prevedendo l'erogazione a carico SSR dei farmaci presenti in PTR con indicazione nel trattamento della scabbia;
- attualmente risultano in commercio in Italia farmaci a base di ivermectina per il trattamento della scabbia, classificati in classe C;
- è stata riscontrata un'ampia variabilità prescrittiva da parte degli specialisti nel trattamento di questa infezione;
- da una prima analisi delle principali Linee Guida internazionali sul trattamento della scabbia è emerso che mentre vi sono raccomandazioni relative all'uso di ivermectina e piretrine, non è considerato il bisbutilcarboetilene

ritiene di:

- **aggiornare il PTR prevedendo per ivermectina** la presenza della formulazione per uso orale **disponibile in Italia in luogo del farmaco ester**o ed **eliminando il bisbutilcarboetilene**, in quanto non considerato dalle principali LG sul trattamento della scabbia;

- dare mandato al **Gruppo di Lavoro dei dermatologi di elaborare un Documento di indirizzo sul trattamento della scabbia**. A tal fine ritiene di integrare il Gruppo di Lavoro con lo **specialista pediatra** componente della CRF, in modo **da tenere conto** nella elaborazione delle raccomandazioni anche delle specificità relative al trattamento di **pazienti pediatrici**.

4.1. Comunicazioni ad AIFA rispetto alla possibilità di definire:

- **equivalenza terapeutica degli inibitori del chekpoint**
- **criteri di rinegoziazione del prezzo delle cicline (ribociclina, palbociclina, abemaciclina) per costi differenziati in base ai dati efficacia disponibili.**

Argomento rimandato alla riunione della CRF di dicembre 2024.

4.2. Upadacitinib nel trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva da moderata a severa

L04AF03 UPADACITINIB – os, H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: gastroenterologo, internista), SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA AIFA "DEI FARMACI PER LA MALATTIA DI CROHN PER LINEE DI TRATTAMENTO SUCCESSIVE AGLI INIBITORI DEL TNFα".

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del farmaco approva l'aggiornamento della Raccomandazione n. 5 del Documento PTR n.324 "Trattamento farmacologico della M. di Crohn nell'adulto" proposta dal GdL regionale sui Farmaci per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, di seguito riportata.

La prescrizione deve avvenire mediante la Scheda di prescrizione cartacea AIFA che definisce:

- l'indicazione rimborsata SSN per i farmaci per la malattia di Crohn per linee successive agli anti-TNF alfa (farmaci biologici e JAK-inibitori);
- i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN per ciascuna delle due classi.

Quesito 5	**Qual è il posto in terapia degli inibitori della JANUS KINASI (JAKi)? Quali i dati di sicurezza?**

RACCOMANDAZIONE

Il GdL Il Gruppo di Lavoro dopo un'analisi della letteratura disponibile, è concorde nel ritenere che:

upadacitinib, in assenza di confronti diretti con anti-TNFα, inibitori delle interleuchine e inibitori delle integrine, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro e di una classe rispetto all'altra, nei pazienti con MC attiva;

sulla base dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (vedi scheda di prescrizione cartacea) il ricorso a upadacitinib deve essere considerato **nei pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), dopo il **fallimento* di almeno 1 anti TNFα e in presenza di almeno una delle seguenti condizioni cliniche:**

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può comunque prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, **upadacitinib nei pazienti adulti che presentano i seguenti fattori di rischio pubblicati da EMA:**

- età ≥65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni,

dovrà essere utilizzato, come da scheda di prescrizione AIFA, solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (terapia convenzionale, anti-TNFα, inibitori delle interleuchine, inibitore delle integrine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore**,** Inoltre, dovrebbe essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti. Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In caso di mancata risposta ad un JAKi non sono attualmente disponibili dati a favore di uno switch ad un farmaco di classe diversa.

***** il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 23 gennaio 2025