



**COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**  
**Verbale riunione del giorno 07 settembre 2023 ore 14:30 – 18:37**

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott. Carlo Descovich, Dott. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott. Stefano Tamberi, Prof. Pierluigi Viale.

La Dott.ssa Rossana De Palma ha partecipato dalle 15:05, il Dott. Giuseppe Longo dalle 15:47, la Dott.ssa Alessandra Sforza dalle 14:58; il Dott. Giorgio Mazzi ha partecipato fino alle 18:00, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 18:00.

**Presenze Segreteria Scientifica:**

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi, Dott.ssa Anna Maria Potenza.

Hanno partecipato in qualità di uditori: il Dott. Andrea Marchi e la Dott.ssa Marta Morotti.

**1.1. Proseguimento dell'aggiornamento del Regolamento della Commissione Regionale del Farmaco**

Il Coordinatore, con il supporto dell'esperto in materia giuridica della Commissione Regionale del Farmaco, condivide con la CRF l'aggiornamento del Regolamento della CRF relativamente a:

- capitolo 6 **Supporto tecnico-scientifico ad Intercent-ER**
- capitolo 7 **Dichiarazione di interessi e impegno alla riservatezza**

Viene inoltre proposta una modifica del punto 1.3 del capitolo 1 **Organizzazione** in coerenza alle modifiche apportate al capitolo 7.

La CRF approva. Si concorda che la versione finale del Regolamento verrà condivisa con la Commissione prima di predisporre la Delibera ai fini dell'approvazione da parte della Giunta regionale.

**2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione**

**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**

**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**.

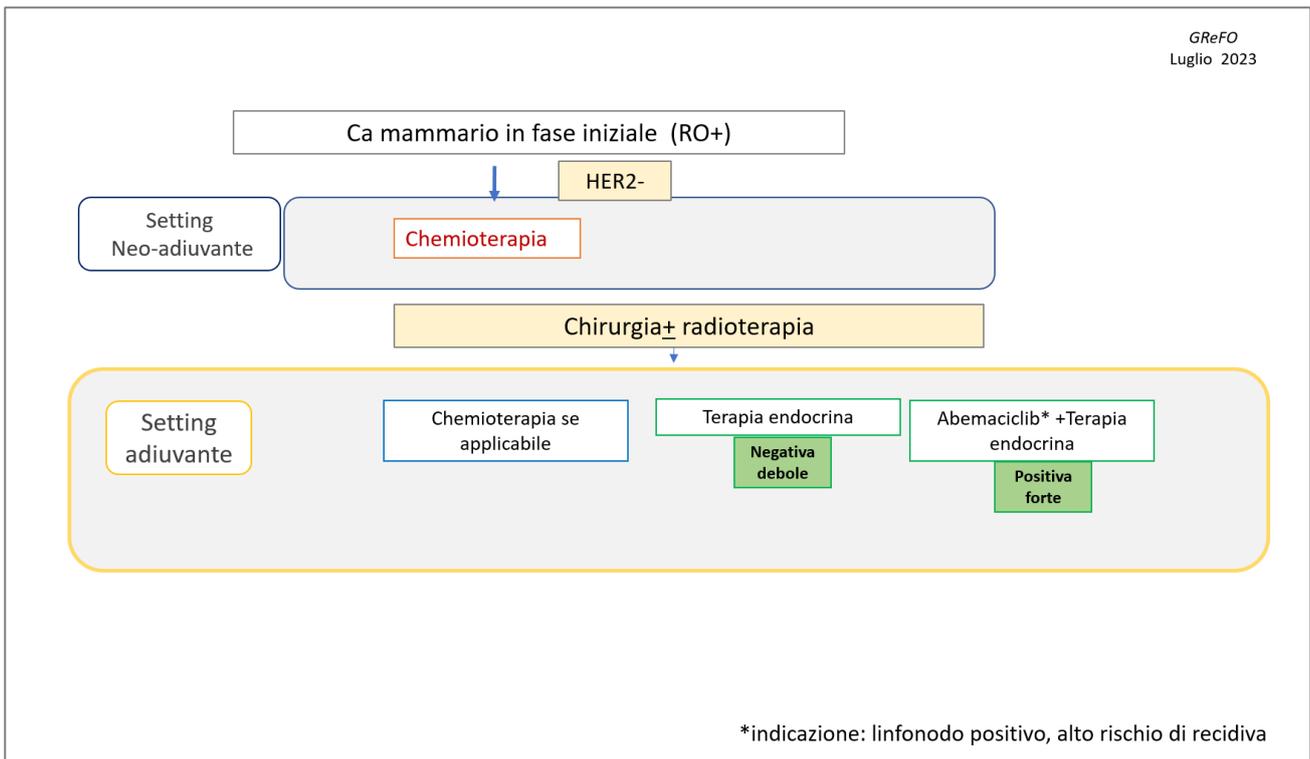
**Trattamento:** terapia endocrina

**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

### 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 innovativita 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”.

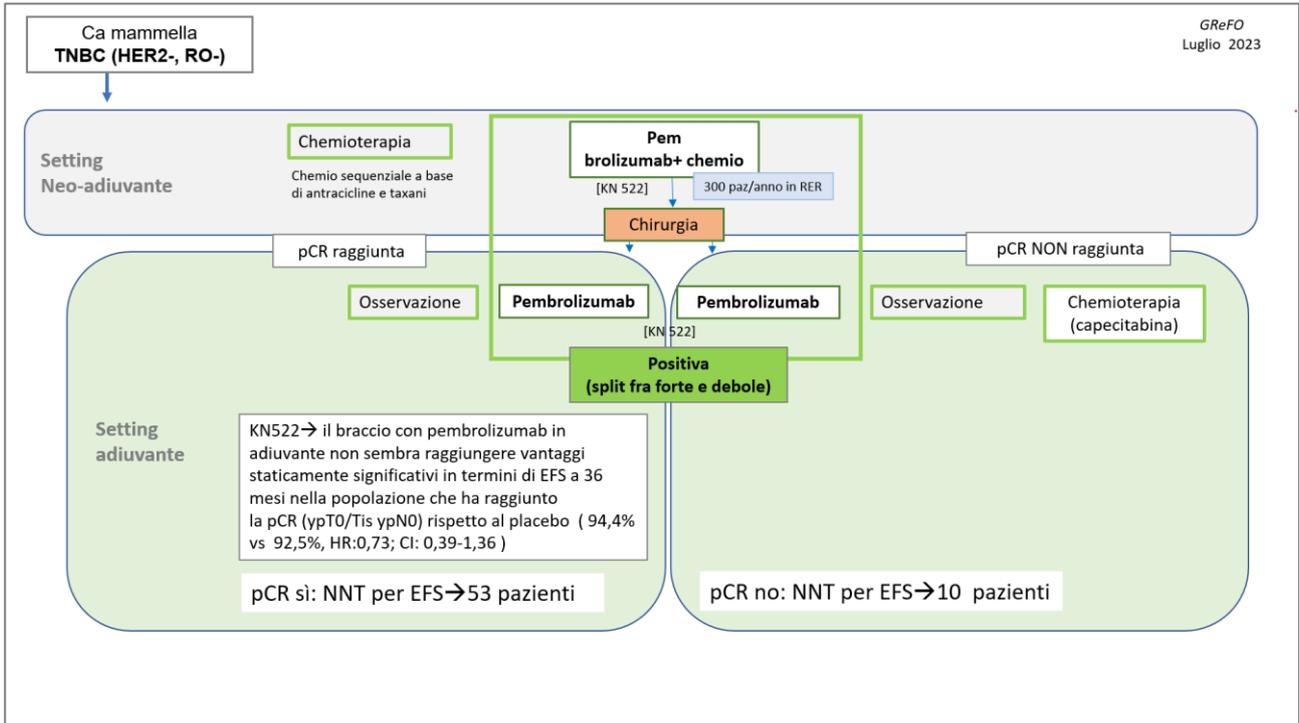
Raccomandazione **POSITIVA** (split fra forte e debole), formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

**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).

**Figura 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario localmente avanzato o in fase iniziale, triplo negativo, ad alto rischio di recidiva – setting neoadiuvante seguita da adiuvante



## TUMORE DELLA CERVICE PERSISTENTE, RICORRENTE O METASTATICO

### 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 con o senza bevacizumab per il “trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ ”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO per i farmaci disponibili nel setting di terapia, 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).

E’ stata riconosciuta da AIFA l’innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

[32\\_KEYTRUDA\\_17275\\_scheda+innovativita\\_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

**Trattamento:** pembrolizumab+ chemioterapia con o senza bevacizumab

**Raccomandazione:** “Nelle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico, con PD-L1 - CPS  $\geq 1$ , Pembrolizumab in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, in prima linea chemioterapica deve essere utilizzato”.

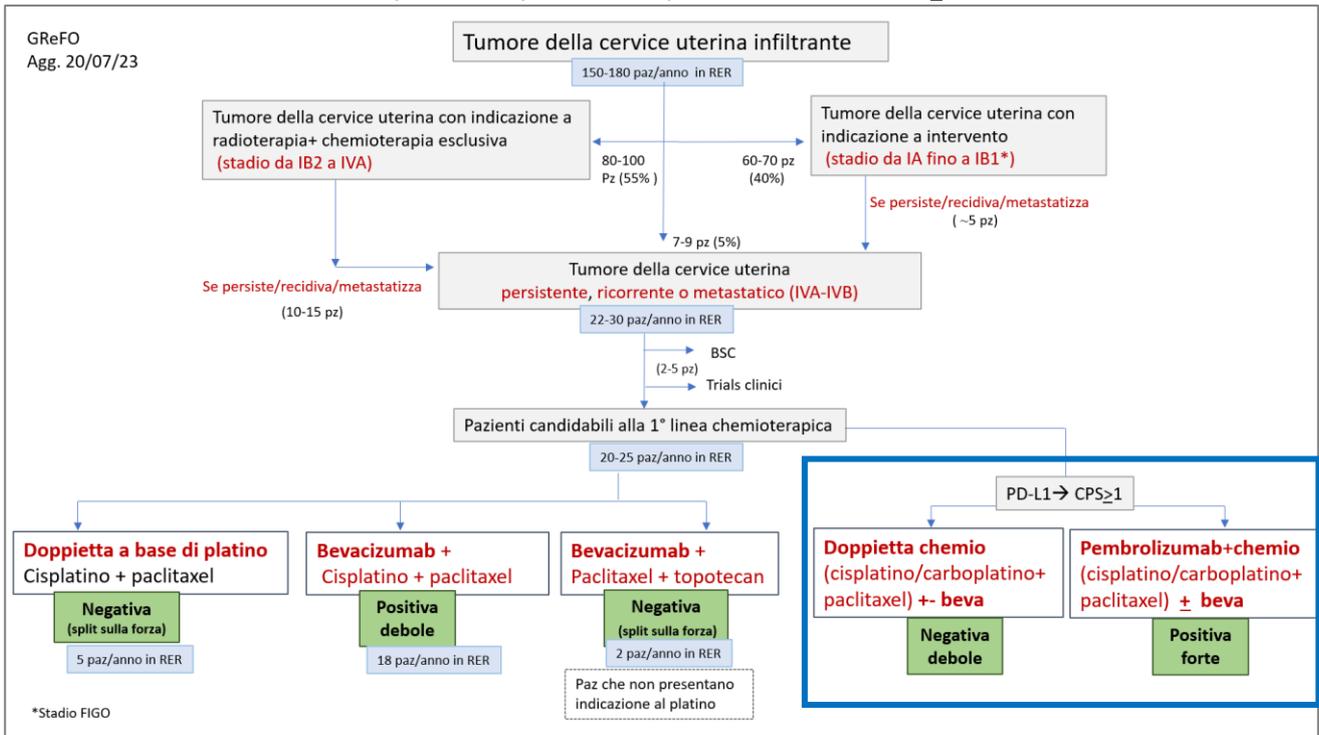
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

**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

### 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.

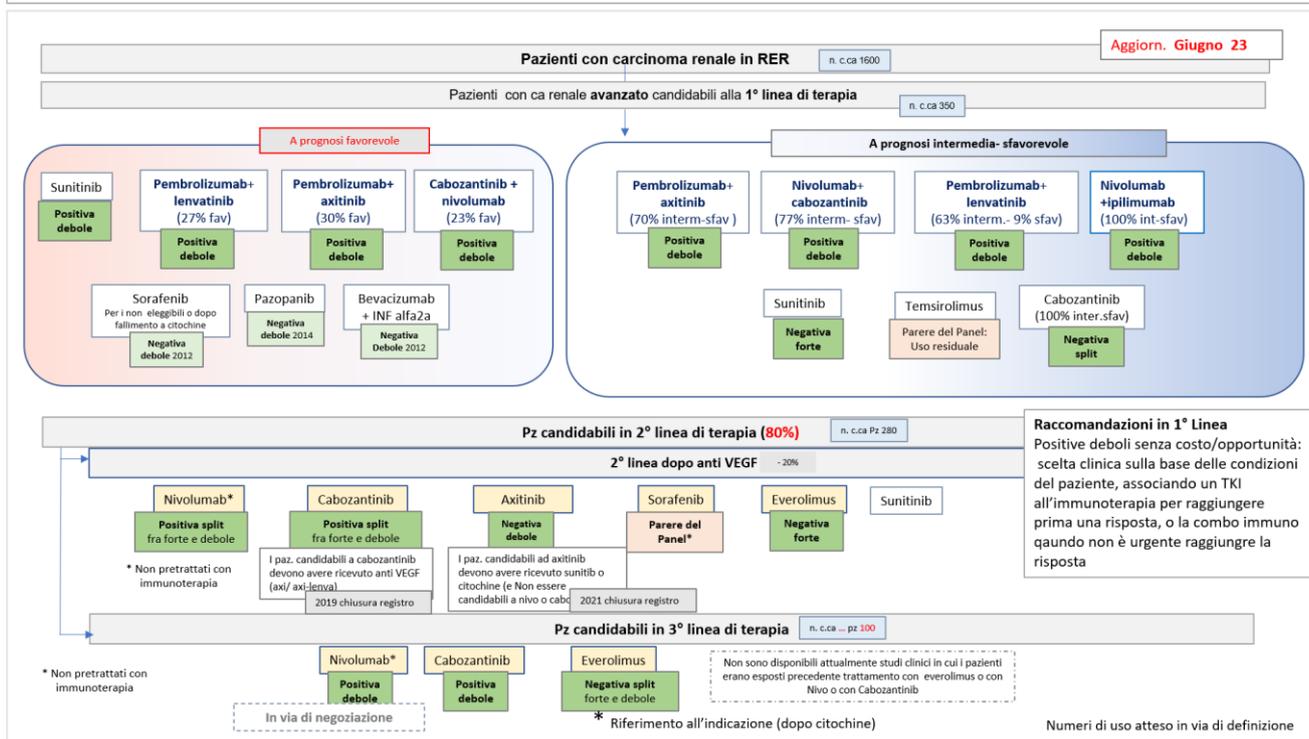
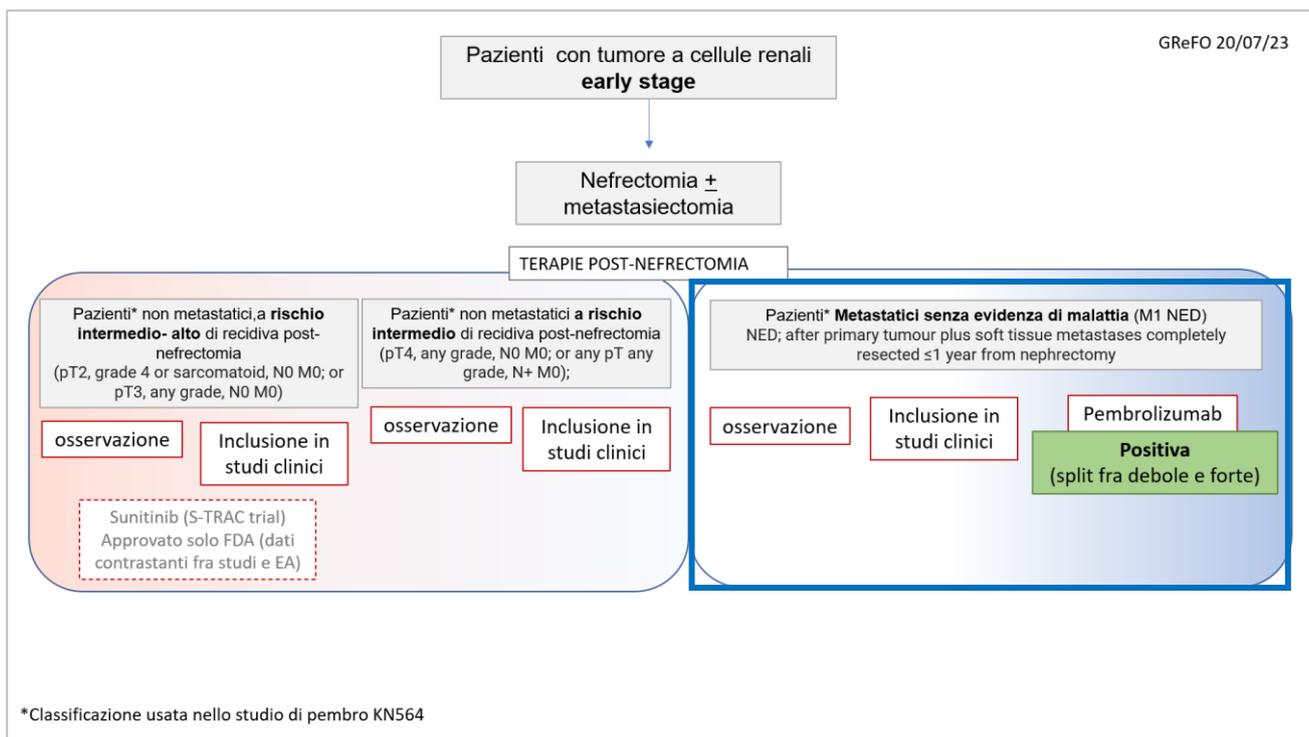
Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP (la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA).

**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

### 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 GRFO 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 \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/35-KEYTRUDA-17459-scheda-innovativita-GRADE.pdf)

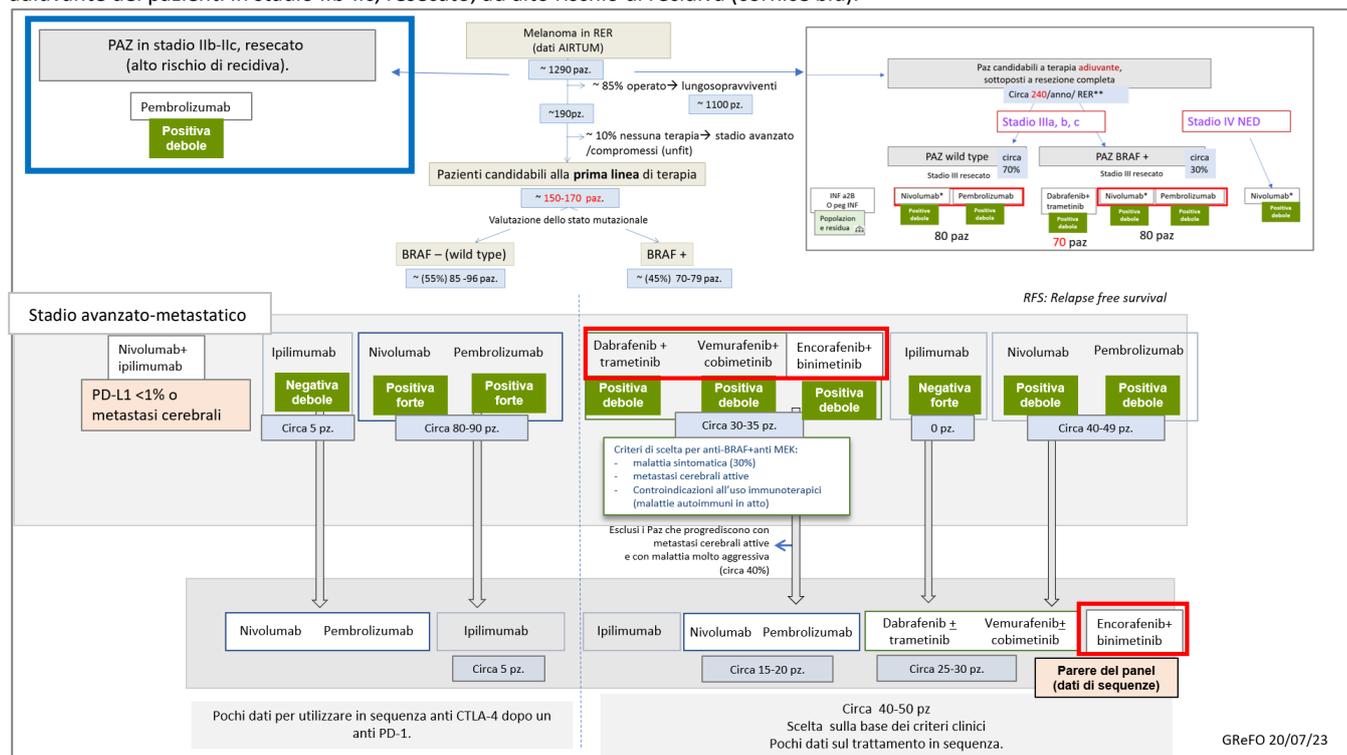
\* la raccomandazione su pembrolizumab per il trattamento adiuvante nei pazienti in stadio III (inclusa nell’indicazione registrata) era stata precedentemente formulata (Determina di aggiornamento del prontuario num. 3966 del 09/03/2020), come riportato nella flow chart.

**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).



## 2.2. Vericiguat per lo scompenso cardiaco sintomatico

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ritiene che al fine dell’inserimento in PTR di vericiguat sia necessario definire il posto in terapia del farmaco in condivisione con gli specialisti degli Ambulatori dello scompenso che hanno attualmente in carico i pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica cronica a frazione di eiezione ridotta, anche in considerazione delle raccomandazioni contenute nell’aggiornamento 2023 delle Linee Guida europee sulla diagnosi e trattamento dell’insufficienza cardiaca acuta e cronica<sup>1</sup> secondo le quali:

- rispetto alla scelta del farmaco:
  - è raccomandato il trattamento con una glicofluzina (dapagliflozin ed empagliflozin) nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica al fine di ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte per scompenso (raccomandazione di classe I);
  - può essere considerato il trattamento con vericiguat nei pazienti in classe NYHA II-IV che hanno avuto un peggioramento dello scompenso nonostante il trattamento con un ACE-inibitore (o un ARNI), un beta-bloccante ed un antialdosteronico al fine di ridurre il rischio di morte cardiovascolare o ricovero per scompenso (raccomandazione di classe IIb)
  
- rispetto alla tempistica:
  - è raccomandata una gestione “intensiva” del paziente, sia in termini di strategia terapeutica (introduzione/raggiungimento rapido della terapia standard) che di follow up (che deve comprendere visite ravvicinate e accurate) nelle prime 6 settimane post-dimissione dopo un ricovero per scompenso, al fine di ridurre mortalità e rischio di nuovi ricoveri per scompenso (raccomandazione di classe I);

### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vericiguat sono state valutate nella riunione di luglio della CRF (vedi verbale della riunione del 13 luglio 2023: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_13-luglio-2023-approvato.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_13-luglio-2023-approvato.pdf) ).

Data l’ampia e non conclusiva discussione seguita alla presentazione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per vericiguat, la Commissione Regionale del Farmaco aveva ritenuto opportuno mantenere l’argomento in approfondimento e completare nella riunione di settembre la strategia di valutazione del farmaco.

## 2.3. Empagliflozin nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata

### DECISIONE DELLA CRF

Nella riunione del 13 luglio us la Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di empagliflozin che ne estende l’utilizzo nel trattamento dell’insufficienza cardiaca sintomatica con frazione di eiezione conservata per il quale il farmaco ha avuto l’innovatività condizionata (si veda il verbale della riunione: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_13-luglio-2023-approvato.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_13-luglio-2023-approvato.pdf) ).

Nella riunione attuale, vengono espresse specifiche considerazioni rispetto alle problematiche prescrittive che coinvolgono le glicoflozine rispetto alle loro indicazioni.

---

<sup>1</sup> Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

In particolare, in considerazione:

- delle prove di efficacia e sicurezza disponibili, che indicano un beneficio in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri per scompenso cardiaco per l'uso di empagliflozin e dapagliflozin nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica (a frazione di eiezione conservata e ridotta per empagliflozin, a frazione di eiezione ridotta per dapagliflozin);
- delle diverse modalità prescrittive previste per le gliflozine nel trattamento di diabete mellito di tipo 2 rispetto a quelle per l'insufficienza cardiaca sintomatica (o malattia renale cronica per dapagliflozin), che implicano percorsi diversi per i pazienti candidabili all'uso di questi farmaci (prescrizione del MMG nel primo caso, prescrizione esclusivamente specialistica nel secondo caso) da cui deriva un'inevitabile differenza sui tempi di accesso ai nuovi trattamenti oltre che alle caratteristiche dei pazienti ammessi al trattamento stesso

la CRF ritiene di individuare con il supporto degli specialisti che operano negli Ambulatori dello scompenso le modalità organizzative più appropriate per la gestione di questi farmaci al fine di garantire equità di accesso alla terapia per tutti i pazienti eleggibili.

#### 2.4. Remdesivir per il trattamento della COVID19

##### 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.

## 2.5. Ciclosporina collirio per la cheratite grave associata a sindrome dell'occhio secco

### 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", 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 Score<sup>2</sup>) e OSDI (Ocular Surface Disease Index)<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup> 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  $\geq 5$  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]

<sup>3</sup> 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.

Le Linee Guida raccomandano che entrambi gli score vengano impiegati per valutare la gravità della cheratocongiuntivite secca (KCS).

I sostituti lacrimali<sup>4</sup> 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 topico<sup>5</sup>.

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 indicazione<sup>6</sup>. 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.

#### **APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

Nel background della Nota AIFA 83 sono riportati in sintesi i risultati degli RCT principali che hanno supportato la registrazione di Ikervis®: gli studi SANSIKA e SICCANOVE. Dello studio SANSIKA è pubblicata la fase di estensione a 2 anni.

Lo studio **SANSIKA** (studio registrativo principale) è un RCT multicentrico, in doppio cieco che ha arruolato 246 pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco grave<sup>7</sup>, che sono stati randomizzati 2:1<sup>8</sup> al trattamento con l'emulsione di ciclosporina allo 0,1% o al solo veicolo entrambi somministrati in add on ad un sostituto lacrimale somministrato al bisogno. [Leonardi A et al. Eur J Ophthalmol 2016]

Lo studio è durato 12 mesi, di cui solo i primi 6 in doppio cieco, ed aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità dell'emulsione di ciclosporina rispetto al solo veicolo al 6° mese e di valutarne la sicurezza dell'uso a lungo termine.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di responder a 6 mesi secondo un criterio combinato, basato sullo score relativo allo staining corneale (CFS) ed al punteggio OSDI<sup>9</sup>.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 61,3 anni, erano per l'85,3% donne; il 37,6% aveva una diagnosi di sindrome di Sjögren.

Lo studio **SICCANOVE**, considerato di supporto da EMA; è un RCT multicentrico, in doppio cieco che ha arruolato 489 pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco da moderata a grave, refrattari alla terapia standard. I pazienti ai fini dell'arruolamento dovevano presentare uno o più sintomi di fastidio oculare (es. bruciore o sensazione di puntura, corpo estraneo, sensazione di prurito, secchezza oculare, dolore, visione offuscata, appiccicosità, sensibilità, o fotofobia) in almeno un occhio, con un punteggio relativo alla gravità

<sup>4</sup> 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 carboxipol

<sup>5</sup> Nessuna delle formulazioni per uso oftalmico a base di corticosteroidi è rimborsata SSN.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Score di 4 allo staining corneale con fluoresceina (CFS), punteggio OSDI  $\geq 23$  e score al test di Schirmer  $\geq 2$  mm/5 min.

<sup>8</sup> i pazienti di uno dei Centri arruolatori sono stati esclusi successivamente alla randomizzazione per violazione delle GCP; per la maggior parte erano stati randomizzati nel braccio a trattamento attivo.

<sup>9</sup> Responder = miglioramento di almeno 2 punti del punteggio CFS e di almeno il 30% del punteggio OSDI rispetto al baseline.

dei sintomi  $\geq 2$  su una scala a 4 punti, un tempo alla rottura del film lacrimale (TBUT)  $\leq 8$  secondi, un punteggio CFS tra 2 e 4 (su scala Oxford modificata)<sup>10</sup>, un punteggio al Test di Schirmer  $\geq 2$  mm/5 min e  $< 10$  mm/5 min e un punteggio alla colorazione con lissamina e fluoresceina  $\geq 4$  sulla scala Van Bijsterveld<sup>11</sup>. [Baudouin C et al. Eur J Ophthalmol 2017]

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con l'emulsione di ciclosporina allo 0,1% o con il solo veicolo, in *add on* ad un sostituto lacrimale somministrato fino a 8 volte al giorno.

Lo studio è durato 6 mesi.

Gli esiti di efficacia co-primari erano rappresentati dalla variazione del punteggio CFS medio vs baseline e la variazione del punteggio relativo alla sintomatologia, valutato mediante scala VAS.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 58,2 anni, erano per l'84,5% di sesso femminile; il 36,2% aveva una diagnosi di sindrome di Sjögren.

### Principali risultati.

**Studio SANSIKA:** la differenza rispetto al solo veicolo nella percentuale di responder non è risultata statisticamente significativa; tuttavia, in un'analisi post hoc dello studio la differenza fra i bracci, valutata utilizzando un criterio più stringente per la definizione di risposta – ovvero prevedendo che vi dovesse essere un miglioramento di almeno 3 punti invece che di almeno 2 punti nel punteggio CFS, è risultata statisticamente significativa (OR 2,9, 95% CI 1,3-7,7).

**Studio SICCANOVE – esiti comprimari:** La variazione media della CFS dal basale al mese 6 è stata pari in media a -1,05 punti con l'emulsione di ciclosporina e a -0,82 con il veicolo; la differenza assoluta tra i bracci è risultata statisticamente significativa: -0,22 [95% CI da -0,39 a -0,06].

Il punteggio relativo al fastidio oculare è variato in modo simile in entrambi i gruppi; tuttavia, la percentuale di pazienti nei quali si è osservato un miglioramento del punteggio VAS  $\geq 25\%$  è risultata significativamente maggiore con l'emulsione oftalmica di ciclosporina che con il solo veicolo (50,2% vs 41,9%, rispettivamente;  $p = 0,048$ ).

Dei due RCT è stata pubblicata una pooled analysis in cui l'efficacia dell'emulsione di ciclosporina è stata valutata specificamente nel sottogruppo di pazienti ( $n = 130$ ) con KCS grave associata a malattia di Sjögren. [Leonardi A et al. Br J Ophthalmol 2019]

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di responder sulla base di un endpoint composito CFS-OSDI<sup>12</sup> al mese 6.

La percentuale di responder è risultata più elevata con l'emulsione di ciclosporina che con il solo veicolo; la differenza relativa è risultata statisticamente significativa: OR 3,37 [95% CI da 1,20 a 11,19]

Nello studio di estensione di SANSIKA, in cui i pazienti sono stati osservati per 2 anni senza ricevere alcuna somministrazione ulteriore del farmaco allo scopo di valutare la persistenza della remissione ottenuta durante il periodo di trattamento attivo e la comparsa di eventi avversi sul lungo termine, il 61% dei pazienti che aveva raggiunto un CFS score  $\leq 2$  ( $N = 62$ ) non è andato incontro a recidiva; per quanto riguarda gli eventi avversi i pazienti hanno segnalato sensazione di corpo estraneo (1 paziente) e una sensazione di dolore giudicata lieve al sito di instillazione (3 pazienti). [Labetoulle M et al. Clinical Therapeutics 2018]

### Commenti della CRF:

I dati disponibili sembrano indicare una possibile efficacia dell'emulsione di ciclosporina nei pazienti con cheratocongiuntivite secca grave associata a malattia di Sjögren. Tuttavia, i risultati derivano da studi di

<sup>10</sup> Lo score CFS è assegnato mediante osservazione della cornea dopo colorazione (staining) con una lampada a fessura utilizzando la scala Oxford modificata a 7 punti, dove 0 = nessuna colorazione e 7 = massima captazione del colorante che corrisponde a gravità massima.

esame della cornea

<sup>11</sup> Utilizzata in alternativa allo score OSS. Un cutoff di 4 sulla scala Van Bijsterveld corrisponde alla soglia per definire anomala la colorazione dell'occhio, analogamente al cutoff di 5 con l'OSS score.

<sup>12</sup> Erano definiti responder i pazienti con un miglioramento della CFS (valutata con scala di Oxford modificata)  $\geq 2$  punti rispetto al basale e con una variazione del punteggio OSDI  $\geq 30\%$ .

piccole dimensioni che hanno arruolato pazienti eterogenei rispetto alla gravità ed all'eziologia della CKS ed hanno valutato l'emulsione vs solo veicolo in add on all'uso delle lacrime artificiali, che erano, tuttavia, applicate secondo una posologia differente tra i due studi (somministrate, rispettivamente, "al bisogno" in SANSIKA e fino a 8/die in SICCANOVE).

Nelle forme gravi di KCS associata a malattia di Sjögren che non risponde adeguatamente alle lacrime artificiali non vi sono ulteriori opzioni terapeutiche approvate e rimborsate SSN.

## **2.6 Idrocortisone RM per il trattamento dell'iperplasia surrenale congenita a partire dai 12 anni**

L'argomento non è stato trattato per mancanza di tempo; si concorda che verrà discusso nella prima riunione utile della CRF.

## **2.7 Efgartigimod alfa per la miastenia gravis**

### **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 (GU 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.

### **ESTENSIONI DI INDICAZIONE ALL'AMBITO PEDIATRICO DI FARMACI GIA' PRESENTI IN PTR:**

Per quanto riguarda le estensioni alla fascia pediatrica di farmaci/indicazioni già presenti in Prontuario, il Regolamento della CRF prevede che la Segreteria effettui un'istruttoria e proponga in seduta i risultati dell'istruttoria stessa, portando alla discussione solo le eventuali criticità.

Sulla base di tale modalità è stato valutato il punto 2.8 dell'ordine del giorno con l'esito di seguito riportato:

## **2.8 Vosoritide: estensione delle indicazioni terapeutiche al trattamento dell'acondroplasia nella fascia di età 2-5 anni (farmaco ad innovatività piena)**

### **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'acondroplasia<sup>13</sup> 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.

---

<sup>13</sup> La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica

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'innovatività<sup>14</sup>, 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](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".

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  $\geq 2$  anni e  $< 5$  anni<sup>15</sup>.

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,

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> non è attualmente disponibile la pubblicazione in esteso.

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->

**2.9 Farmaci per la disassuefazione da oppioidi: inserimento in PTR dell'associazione buprenorfina/naloxone nelle due formulazioni transmucosali in compresse sublinguali ed in film sublinguali. La proposta proviene dai Direttori dei SerDP**

#### **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](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.

#### **2.10 Biosimilari di eculizumab**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

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

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Bekemv<sup>®</sup> e Epysqli<sup>®</sup> sono i primi biosimilari di Soliris<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>) 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 regolatori 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  $\geq 9$  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 regolatorio 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 regolatori 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  $\geq 18$  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.

### **2.11 Voclosporina per l'uso in add on al micofenolato nella nefrite lupica.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha ritenuto di rimandare la decisione di inserimento in PTR di voclosporina e chiede al Gruppo di Lavoro sui farmaci in nefrologia di valutare il posto in terapia di voclosporina per l'indicazione: "in associazione a micofenolato mofetile, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica (NL) attiva di classe III, IV o V (comprese le classi miste III/V e IV/V). Il farmaco è disponibile nelle seguenti formulazioni:

- flacone di polvere e solvente da 400 mg (80mg/ml) per infusione endovenosa
- 4 penne pre-riempite da 200 mg (200 mg/ml) per infusione sottocutanea

Il farmaco è rimborsato in classe A PHT RRL su prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti (immunologo, internista, reumatologo, nefrologo) -GU 152 del 1° luglio 2023.

### **2.12 Maribavir per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria a una o più terapie precedenti, in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o trapianto di organo solido (SOT) [farmaco ad innovatività condizionata]:**

#### **Completamento della valutazione**

Argomento rinviato.

### 3.1 Terapie enzimatiche sostitutive non incluse in PTR: proposta relativa al loro inserimento

#### 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](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.

### 3.2 Definizione delle modalità di erogazione dell’olio di CBD al 10% a seguito del suo collocamento nella Tabella B del DPR 309/90.

#### DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 194 del 21.08.2023 è stato pubblicato il Decreto di Revoca del decreto 28 ottobre 2020 di «Sospensione dell’entrata in vigore del decreto 1° ottobre 2020, recante: “Aggiornamento delle tabelle contenenti l’indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis”». La conseguenza di tali decisioni è che la soluzione orale di cannabidiolo al 10% è stata attualmente collocata nella Tabella dei medicinali sezione B di cui al DPR 309/90 e successive modifiche, con obbligo di registrazione nel registro entrata e uscita stupefacenti.

Pertanto, la Commissione Regionale del Farmaco ha deciso di:

- mantenere le attuali modalità di erogazione diretta;
- prevedere un percorso per cui nel periodo di validità del Piano terapeutico, le singole prescrizioni del farmaco (mediante ricetta cartacea o DEMA), necessarie ai fini dello scarico al momento dell'erogazione nel registro stupefacenti, possano essere effettuate dal MMG, in modo da evitare al paziente di dover ricorrere mensilmente, nella continuità della terapia, alla prescrizione del neurologo;
- elaborare, a partire dal template AIFA, un Piano terapeutico regionale che tenga conto del percorso così definito.

### **3.3 Sospensione della rimborsabilità SSN di crizanlizumab**

#### **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.

### **4.1 Tralokinumab nel trattamento della Dermatite atopica grave**

#### **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.

### **4.2 Metadone compresse per la disassuefazione dalla dipendenza da oppioidi**

#### **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;
- 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.**

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica  
Verbale approvato in data 14 dicembre 2023