



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 02 febbraio 2023 ore 14:30 – 18:26

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo, Dott. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Marco Fusconi, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Maria Giulia Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Prof. Pierluigi Viale.

Il Dott. Antonio Balotta ha partecipato dalle ore 15.30, il Dott. Carlo Descovich dalle ore 15.40, il Dott. Stefano Tamberi fino alle 17.56 per impegni istituzionali concomitanti.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Hanno inoltre partecipato in qualità di uditori: il Dott. Andrea Marchi, la Dott.ssa Marta Morotti, la Dott.ssa Elisa Sangiorgi, la Dott.ssa Ester Sapigni.

1.1. Insediamento della nuova CRF e proposta date per le riunioni del primo semestre

Si insedia la nuova Commissione Regionale del Farmaco. La composizione è individuata nella Determina 1556/2023.

Sono concordate le date delle riunioni del 1° semestre e i componenti chiedono di procedere rapidamente alla definizione di quelle del 2° semestre, per organizzare al meglio l'attività.

Il Coordinatore anticipa che la nuova Commissione Regionale dovrà procedere a rivedere il Regolamento nelle prossime riunioni.

1.2. Aggiornamento Documento di indirizzo COVID-19

Viene presentata ed approvata la bozza di aggiornamento di febbraio del Documento di indirizzo sul trattamento precoce della COVID-19 (Documento PTR n. 332), che tiene conto:

- della attuale disponibilità dei farmaci per la profilassi ed il trattamento del COVID-19 lieve/moderato a rischio di progressione;
- dei più recenti dati pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità relativamente alle varianti/subvarianti attualmente circolanti in Italia.

La CRF ritiene che, sulla base:

- degli ultimi dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità relativamente all'epidemiologia delle varianti e subvarianti di SARS-CoV2 circolanti;
 - dei dati in vitro relativi alla suscettibilità delle varianti e subvarianti agli anticorpi monoclonali disponibili
- la scelta di utilizzare un MoAb a scopo terapeutico debba avvenire esclusivamente identificando la variante/sottolignaggio causa dell'infezione nello specifico paziente e considerando i dati di efficacia (almeno su campioni in vitro di virus intero) dei singoli MoAb disponibili, mentre non sia raccomandabile un uso empirico di questi farmaci.

Per quanto riguarda la profilassi con gli anticorpi monoclonali, ritiene inoltre per le stesse motivazioni che, nella situazione epidemiologica attuale, non sia raccomandabile un uso empirico di questi farmaci a tale scopo.

Tali raccomandazioni, condivise con il Gruppo di Lavoro, sono state incluse nell'aggiornamento del Documento.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE, NSCLC, AVANZATO POSITIVO PER LA FUSIONE DI RET, DOPO UNA 1° LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili relative a pralsetinib autorizzato da EMA in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’indicazione rimborsata del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

L’indicazione rimborsata di pralsetinib limita l’uso del farmaco alla “monoterapia per il trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) in linee successive alla prima in pazienti adulti non precedentemente trattati con un inibitore di RET”.

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

Al farmaco non è stata riconosciuta l’innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività di pralsetinib, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/19_GAVRETO_Scheda_Innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: inibitori di RET, pralsetinib e selpercatinib

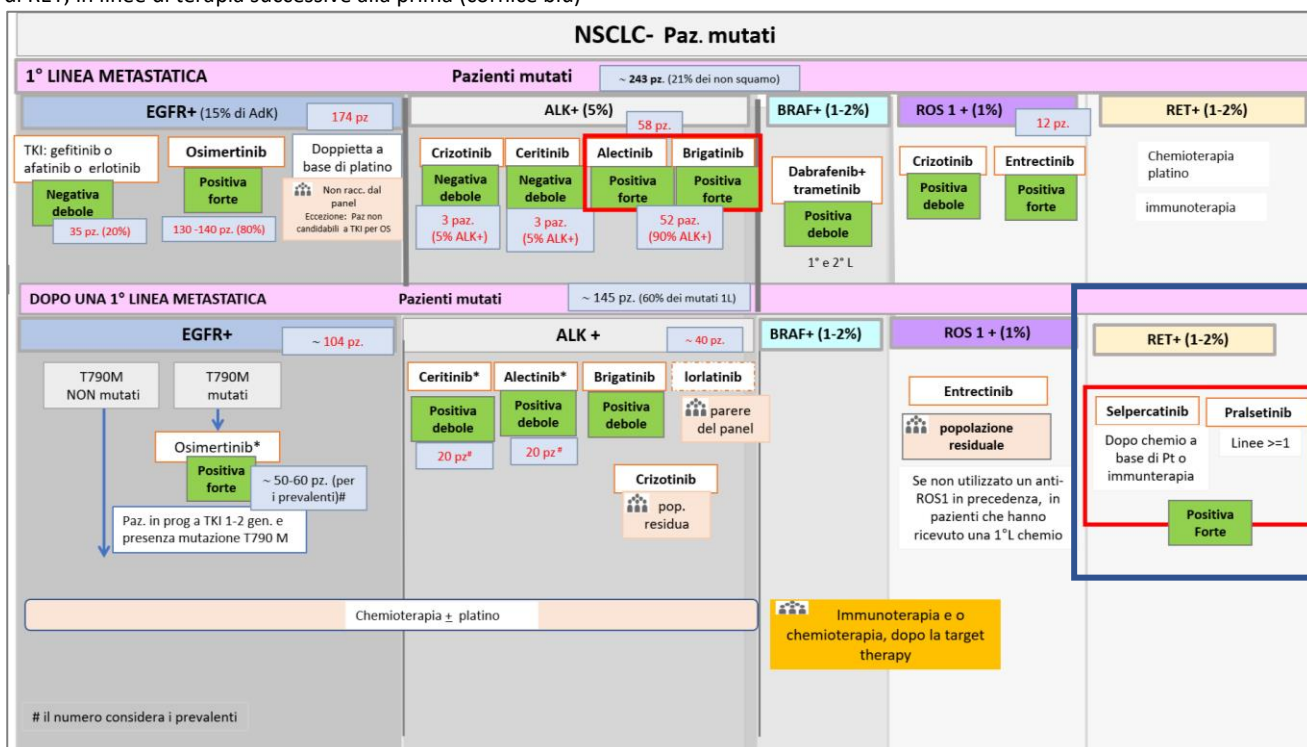
Raccomandazione: “Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, positivo alla fusione di RET che richiedono una terapia sistemica successiva alla prima, un inibitore di RET, selpercatinib o pralsetinib, deve essere utilizzato”.

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, agli inibitori di RET per l’indicazione del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) positivo alla alterazione di RET, in stadio avanzato, selpercatinib e pralsetinib, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare NSCLC in presenza di mutazioni. Focus su pralsetinib e selpercatinib nel NSCLC -RET positivo, in stadio avanzato non precedentemente trattato con inibitori di RET, in linee di terapia successive alla prima (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE, NSCLC, AVANZATO ROS-1 POSITIVO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per entrectinib per il "trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

Il farmaco entrectinib è classificato in classe H RNRL e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. L'indicazione non è innovativa.

Trattamento: entrectinib, 1° Linea di terapia

Raccomandazione: "Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1, **entrectinib deve** essere utilizzato".

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

Trattamento: crizotinib, 1° Linea di terapia

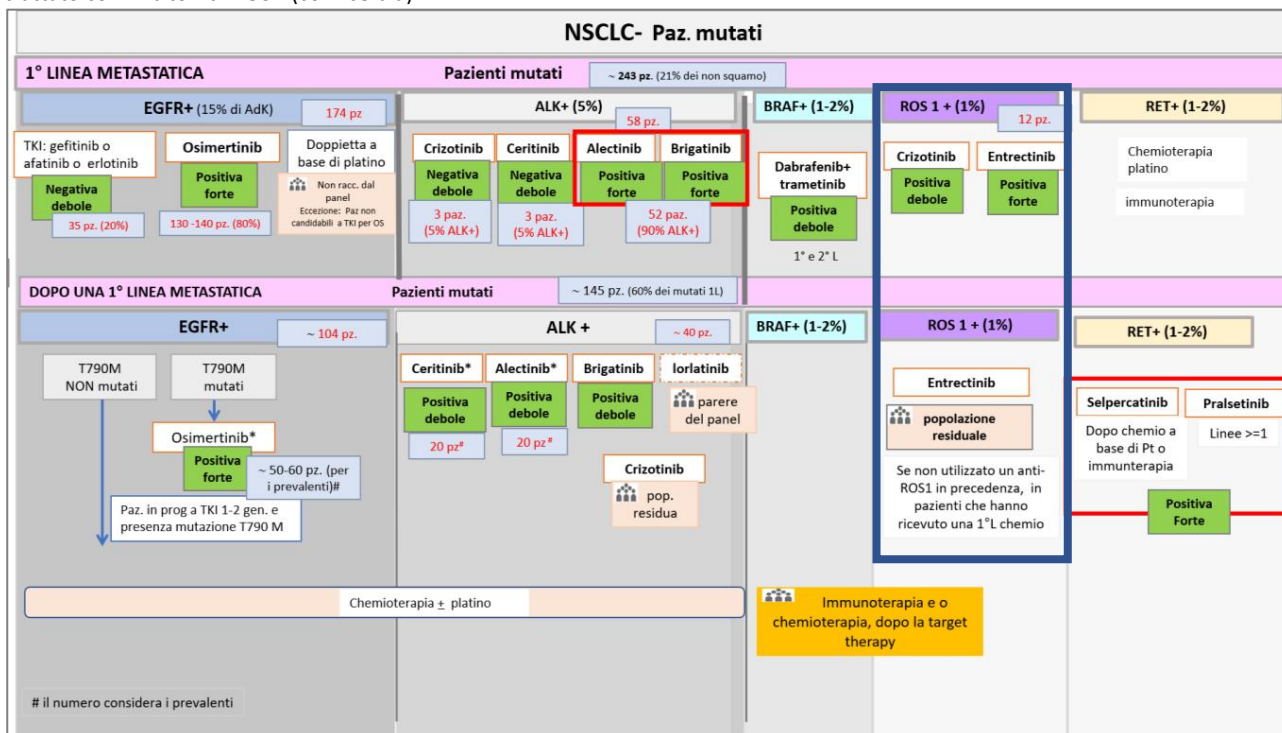
Raccomandazione: "Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1, **crizotinib potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

Trattamento: entrectinib, dopo una 1° Linea di terapia metastatica

Parere del Panel: Alla luce dei trattamenti disponibili per il trattamento del tumore polmonare NSCLC- ROS1 positivo in 1° linea di terapia, il Panel concorda che l'utilizzo di entrectinib dopo una 1° linea di terapia, possa essere considerato residuale, se non è stato utilizzato precedentemente un inibitore di ROS-1.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare NSCLC in presenza di mutazioni. Focus su entrectinib nel trattamento del tumore polmonare NSCLC ROS1 positivo, in stadio avanzato non precedentemente trattato con inibitori di ROS-1(cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.

ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO, DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA (GEJ) O DELL'ESOFAGO DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino per il "trattamento in prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastroesofagea o dell'esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

Il farmaco nivolumab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Al farmaco non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività di nivolumab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/44_OPDIVO carcinoma stomaco Scheda innovativa GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/44_OPDIVO_carcinoma_stomaco_Scheda_innovativita_GRADE.pdf)

Trattamento: nivolumab+chemioterapia a base di fluoropirimidine e platino

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastroesofagea o dell’esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, con espressione di PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 , nivolumab in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino deve essere utilizzato”.

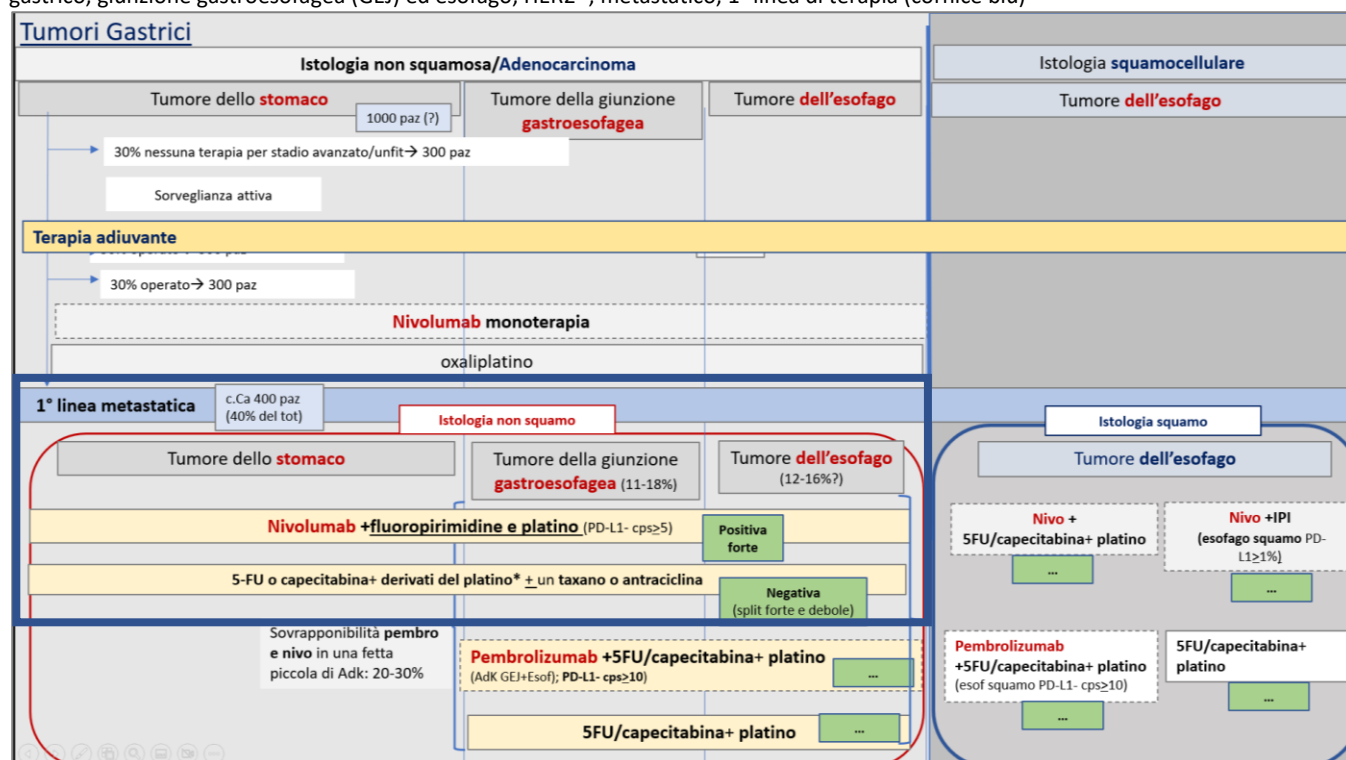
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: chemioterapia a base di fluoropirimidine e platino

Raccomandazione: Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastroesofagea o dell’esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, con espressione di PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS) ≥ 5 , la chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino non deve/non dovrebbe essere utilizzata.

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia di nivolumab in associazione a chemioterapia nel trattamento del tumore gastrico, giunzione gastroesofagea (GEJ) ed esofago, HER2-, metastatico, 1° linea di terapia (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.

Trattamenti all'interno di bordi tratteggiati: in corso di negoziazione da AIFA

2.2. Ferro isomaltoside per il trattamento della carenza di ferro

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di una nuova formulazione a base di ferro trivalente isomaltoside 1.000 dalton (INN: derisomaltosio ferrico) per via endovenosa disponibile in fiale da 1 g in 10 ml oppure 500 mg in 5 ml per l'indicazione:

“Trattamento della carenza di ferro nelle seguenti condizioni:

- quando le preparazioni di ferro per via orale sono inefficaci o non possono essere utilizzate;
- quando vi è l'esigenza clinica di somministrare ferro rapidamente.”

La CRF inoltre ribadisce la necessità, anche per questa formulazione:

- di rispettare le raccomandazioni di sicurezza raccomandate da EMA e recepite da AIFA;
- di rispettare le raccomandazioni organizzative emanate a livello delle Regione Emilia-Romagna nel *Luglio 2020: “Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero”*;
- di programmare un monitoraggio periodico delle segnalazioni di eventi di ipofosfatemia associati alla somministrazione di preparati a base di ferro ev inserite nella Rete nazionale di Farmacovigilanza.

Il farmaco è classificato in classe H/OSP (G.U. 51 del 02.03.2022).

Il Doc PTR 249 “Complessi del ferro (III) per uso ev” dovrà essere aggiornato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La carenza di ferro è la causa più frequente di anemia. Tale condizione può dipendere da un ridotto assorbimento intestinale di ferro dalla dieta, da un aumento della perdita ematica o da condizioni cliniche che ne aumentano il fabbisogno. La terapia include un reintegro dei depositi di ferro e quando necessario, la correzione delle cause di sanguinamento o di malassorbimento (malattie infiammatorie croniche intestinali). L’assunzione per via orale di sali di ferro (es. solfato ferroso, gluconato di ferro) rappresenta la terapia di riferimento efficace e non costosa per la correzione di stati carenziali. Fino la 40% dei pazienti durante il trattamento manifesta eventi avversi (nausea, stipsi e dolori addominali) che possono compromettere l’aderenza alla terapia [Onken JE 2014_a].

In queste situazioni si dovrebbe considerare il ricorso alla somministrazione di ferro per via endovenosa.

Il derisomaltosio ferrico rappresenta una ulteriore opzione terapeutica per il trattamento parenterale per via endovenosa della carenza marziale nei pazienti adulti e si affianca alle altre formulazioni iniettabili a base di gluconato ferrico, carbosimaltosio ferrico e saccarato ferrico già presenti in PTR. Tutti questi prodotti presentano indicazioni terapeutiche sovrapponibili, ma le diverse caratteristiche di farmacocinetica e di farmacodinamica e un diverso contenuto in ferro elemento portano alla somministrazione attraverso schemi posologici differenti.

Il derisomaltosio (Fe⁺⁺⁺) si presenta come una soluzione colloidale contenente ferro fortemente legato in particelle sferoidali di ferro-carboidrato; ogni particella ha un peso molecolare medio di 1.000 Dalton. Questi complessi in soluzione acquosa sono stabili e consentono un rilascio lento e controllato di ferro biodisponibile alle proteine di trasporto e di deposito, transferrina e ferritina. La dose da somministrare viene calcolata per ogni paziente in base alla formula di Ganzoni oppure applicando la seguente modalità semplificata:

Hb(g/dl)	Hb(mmol/l)	Pazienti con peso corporeo <50kg	Pazienti con peso corporeo da 50 kg a <70kg	Pazienti con peso corporeo ≥70kg
≥10	≥6,2	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg

Il fabbisogno di ferro necessario può essere somministrato con una singola infusione fino ad un max di 20 mg di ferro/kg di peso corporeo, attraverso una iniezione in bolo (max 500 mg) o attraverso infusioni settimanali (dose totale settimanale massima di 20 mg/kg) fino a che non sia stato somministrato il fabbisogno cumulativo di ferro.

Se il fabbisogno di ferro supera i 20 mg di ferro/kg di peso corporeo, la dose deve essere divisa in due somministrazioni con un intervallo di almeno una settimana.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Il derisomaltosio ferrico ha ottenuto l’autorizzazione al commercio in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento dalla Svezia. L’efficacia e la sicurezza del farmaco è stata valutata in tre studi principali.

Studi in pazienti con IDA di varia natura

Si tratta di due studi di non inferiorità in cui isomaltoside è stato confrontato vs ferro saccarato.

Il **primo studio** è un RCT multicentrico in aperto di non inferiorità che ha arruolato 511 pazienti con anemia sideropenica (IDA) di varia natura (Derman R et al. Am J Hematol 2017).

I pazienti, al 90% donne, di età mediana 45 anni, con valori mediani di Hb di 9,4g/dL, transferrina (TSAT) 4%; ferritina 7,5 ng/ml con un'anemia da sanguinamento uterino (48,3%), da m. gastrointestinali (33,4%), oncologico 1,8%, sono stati randomizzati (2:1) a due gruppi di trattamento:

- ferro isomaltoside (IIM) somministrato EV a vari dosaggi (secondo valori di Hb e peso) (330 pazienti)
- ferro saccarato (IS) somministrato EV alla dose di 200 mg (161 pazienti)

L'esito primario valutato dopo 5 settimane era la percentuale di pazienti che otteneva un aumento di 2g/dL di Hb dal baseline (margine di non inferiorità: - 12,5% sulla differenza assoluta fra i due trattamenti).

Principali risultati.

Isomaltoside ferrico ha dimostrato sia la non inferiorità rispetto al ferro saccarato (analisi FAS e PP) sia la superiorità rispetto al ferro saccarato in quanto un guadagno di 2g/dl di Hb è stato ottenuto rispettivamente nel 68,5% vs 51,6% dei pazienti trattati (differenza assoluta 16,7% [IC95% da 7,5% a 25,7%]).

Il tempo (mediano) necessario per aumentare di 2 g/dl Hb (esito secondario) è stato di 26 giorni per il gruppo trattato con IIM vs 37 giorni per il gruppo IS (HR 2,488 IC95% 1,916- 3,230). I pazienti del gruppo IIM hanno ricevuto 1-2 infusioni rispetto alle 5-9 infusioni ricevute in media dal gruppo IS; la dose media somministrata è stata di 1.640 mg per IIM vs 1.128 mg per IS.

Il **secondo studio** è un RCT multicentrico in aperto di non inferiorità che ha valutato isomaltoside ferrico (IIM) a confronto con ferro saccarato (IS) in 1.512 pazienti con anemia sideropenica da moderata a grave di varia natura e con pregressa intolleranza o non responsivi a ferro orale oppure che necessitavano di una somministrazione rapida di ferro (FERWON-IDA trial- Auerbach M et al. Am J Hematol 2019).

Anche in questo studio i pazienti arruolati erano principalmente donne in giovane età con valori medi di Hb di 9,2 mg/dL, con una transferrina del 7%, la ferritina pari a 13 ng/ml con anemia di origine ginecologica (50%) o di ambito gastroenterologico (26%).

La popolazione è stata randomizzata (2:1) a due gruppi di trattamento:

- IIM 1.000 mg EV in infusione da 20 minuti (1.009 pazienti)
- IS 200 mg ev in 30 minuti ripetuti fino a 5 volte (dose massima complessiva 1.000 mg) (503 pazienti)

Dopo 8 settimane di trattamento sono stati valutati come esiti co-primari la sicurezza (n. di reazioni allergiche gravi durante o dopo la prima dose) e l'efficacia in termini di variazione dei valori di Hb dal baseline (margine di non inferiorità predefinito di - 0,5 g/dl sulla differenza assoluta fra i due trattamenti).

Principali risultati.

La frequenza di reazioni allergiche gravi o molto gravi è stata pari a 0.3% per il gruppo IIM (3/989) e a 0.4% per quello IS (2/494); la differenza assoluta fra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (-0,10% [IC95% da -0.91 a 71]). Rispetto all'esito di efficacia IIM ha dimostrato di essere non inferiore a IS sia nell'analisi FAS che in quella PP, ma non è stata raggiunta la superiorità (analisi FAS e PP differenza 0,01 [IC95% da -12 a +1,14]). Tra gli esiti secondari di efficacia valutati, la % di pazienti che hanno ottenuto un aumento di almeno 2 g/dL di Hb dal baseline (responder) è risultata essere significativamente maggiore nel gruppo IIM rispetto al gruppo IS alle settimane 1 e 2 ma non alla 4° e 8° settimana. Il tempo mediano necessario per aumentare di almeno 2 g/dl Hb (esito secondario) è stato di 28 giorni per entrambi i gruppi. I pazienti del gruppo IIM hanno ricevuto 1 infusione rispetto alle 5 infusioni ricevute nell'80% dei pazienti trattati con IS; la dose media somministrata è stata di 975 mg per IIM e di 905 mg per IS.

Dati complessivi di sicurezza

In generale la frequenza di reazioni avverse osservata nei due studi è risultata in gran parte sovrapponibile fra i due sali di ferro in valutazione

Nel primo studio (Derman R 2017) gli eventi avversi che hanno avuto frequenze diverse tra i 2 bracci sono stati:

- cute e tessuto sottocutaneo (IIM 7,5% vs 3,0% IS).
- disgeusia e disordini gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea e dispepsia) si sono presentate con maggiore frequenza con IS rispetto a IIM;
- ipofosfatemia definita da un valore <2,0 mg/dL (IIM 1.5% vs IS 0%);

Nel secondo studio (Auerbach M 2019) l'ipofosfatemia (s-fosfato <2,0 mg/dL) è stata osservata nel 3.9% con IIM vs 2,3% con IS e nessun paziente ha presentato una ipofosfatemia grave (<1,0 mg/dL).

Studio in pazienti con Malattia Renale Cronica (MRC)

Si tratta di un RCT multicentrico che ha confrontato in aperto 1.027 pazienti trattati con un'unica dose di 1.000 mg di ferro isomaltoside per via EV con 511 pazienti trattati con 1.000 mg (media 5 dosi da 500 mg) di ferro saccarato per via EV, in pazienti con anemia sideropenica e MRC non dialisi dipendenti (FERWON –NEPHRO trial- Bhandari et al Nephrol Dial Transplant 2021).

Anche questo studio ha valutato alla 8° settimana come esiti co-primari (sicurezza ed efficacia):

- la frequenza di reazioni di ipersensibilità clinicamente rilevanti e gravi (margine di non inferiorità <3%)
- la variazione dei valori di Hb dal baseline (margine di non inferiorità -0,5 mg)

Principali risultati.

I pazienti arruolati avevano una età media di 69 anni, erano prevalentemente donne (64%); per il 48% avevano un eGFR < 46 ml/min/1,73m² e nessun fattore di rischio CV, per il 25% avevano un eGFR < 46 ml/min/1,73m² e presentavano almeno un fattore di rischio CV. I valori medi di Hb erano di 9,66 g/dL. Il 92% dei pazienti presentava una malattia vascolare, il 68% diabete ed il 42% una malattia cardiaca.

IIM ha dimostrato di essere non inferiore a IS sulla variazione di Hb dal baseline a 8 settimane (diff 0,08 [IC95% da - 0,06 a 0,23]) e rispetto alle reazioni di ipersensibilità clinicamente rilevanti o gravi (diff. 0.29% [95%IC da - 0.19; a 0,77]).

Sicurezza.

I principali eventi avversi osservati hanno riguardato:

- rash cutaneo (0,6% IIM vs 0,2% IS)
- prurito (0,5% IIM vs 0,8% IS)

Sono state osservate quattro reazioni avverse gravi in entrambi i gruppi di trattamento (0,4% IIM vs 0,2% IS) Ipofosfatemia (<2 mg/dL) si è presentata nel 3,2% del gruppo IIM vs 0,8% del gruppo IS; nessun paziente ha presentato una ipofosfatemia grave (<1md/dL).

Sono stati inoltre pubblicati i risultati di un recente studio che ha confrontato in aperto IIM e carbossimaltoso ferrico (CMI) per valutare i rischi di ipofosfatemia e gli effetti sui biomarcatori dell'omeostasi minerale e ossea (Wolf M et al. JAMA 2020). Sono stati randomizzati 245 pazienti (età media 44 anni) con anemia sideropenica (Hb media: 9,2 g/dL), di varia causa (circa il 50% di ambito ginecologico e 26% di ambito gastroenterologico), a due gruppi di trattamento:

- n= 125 pazienti sono stati trattati con un'unica infusione di 1.000 mg di ferro isomaltoside per via EV
- n= 117 pazienti sono stati trattati con due infusioni per via EV da 750 mg di CMI (giorno 0 e giorno 7)

L'esito primario di sicurezza valutato era l'incidenza di ipofosfatemia (s-fosfato <2mg/dl) dal baseline al 35° giorno di osservazione.

Risultati. L'incidenza di ipofosfatemia osservata in qualsiasi momento dal basale al giorno 35 è risultata significativamente inferiore per i pazienti trattati con isomaltoside di ferro rispetto a quelli trattati con carbossimaltoso ferrico (differenza -66,4% [IC95% da -74,4 a -55,8]).

Commento della CRF

I risultati dello studio di Wolf, peraltro finanziato dalla casa farmaceutica che commercializza isomaltoside ferrico, non possono ritenersi conclusivi e non risultano consistenti con la frequenza di ipofosfatemia osservata negli studi registrativi del preparato a base di carbossimaltoso ferrico.

Inoltre, rispetto alla popolazione generale gli eventi di ipofosfatemia moderata-grave sono descritti più frequentemente in ambito gastroenterologico e neurologico (47,1% e 39%, rispettivamente) e meno frequentemente nei pazienti di ambito cardiologico e nefrologico, ambiti che vengono definiti appunto a basso rischio di sviluppare ipofosfatemia grave quando trattati con carbossimaltoso ferrico (Rosano G et al. J. Clin. Med. 2020). Nel confronto fra i farmaci diventa quindi determinante l'ambito nel quale i pazienti sono stati studiati ed il conseguente bilanciamento dei dati.

Per quanto riguarda la possibilità di osteomalacia ipofosfatemica, l'RCP di carbossimaltoso ferrico nella sezione delle avvertenze raccomanda di "monitorare il fosfato sierico nei pazienti che ricevono somministrazioni multiple a dosi più elevate o un trattamento a lungo termine e in quelli con fattori di rischio

esistenti per ipofosfatemia. In caso di ipofosfatemia persistente, il trattamento con carbosimaltoso ferrico deve essere rivalutato.”

La consultazione del Sistema nazionale di farmacovigilanza non ha evidenziato alcuna segnalazione di ipofosfatemia nei pazienti trattati con preparati a base di ferro per somministrazione ev.

Infine, si ribadisce che per tutti i preparati a base di ferro esiste il rischio, seppur raro, di reazioni anafilattiche/anafilattoidi in caso di somministrazione per via endovenosa. Ciò ha indotto EMA a raccomandare che l’infusione avvenga in ambienti adeguatamente attrezzati e dove sia immediatamente disponibile personale qualificato, in grado di valutare e gestire tali reazioni. Tale raccomandazione è stata recepita da AIFA e approfondita nel documento regionale sulle Linee di indirizzo regionali per la Sicurezza nella terapia farmacologica n. 8. “Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero. Luglio 2020.

2.3. Ranibizumab per la retinopatia del prematuro

Argomento non trattato per il poco tempo disponibile, verrà discusso nella prossima riunione della CRF di marzo.

2.4. Nuovo biosimilare di bevacizumab

Argomento non trattato per il poco tempo disponibile, verrà discusso nella prossima riunione della CRF di marzo

2.5. Dapagliflozin: estensione d’indicazione nel trattamento della Malattia Renale Cronica

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per dapagliflozin nell’estensione delle indicazioni al trattamento della malattia renale cronica negli adulti, ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’indicazione in PTR. Dapagliflozin è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo, geriatra e nefrologo), PHT. È previsto che la prescrizione avvenga attraverso un Piano terapeutico AIFA web based ad hoc per la MRC, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Tenuto conto degli ulteriori elementi di seguito riportati, ovvero:

- del ruolo di dapagliflozin nella terapia ipoglicemizzante nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e del fatto che la prescrizione, anche informatizzata attraverso il sistema TS, del farmaco per tale indicazione nell’ambito della Nota AIFA 100 può avvenire sia da parte del MMG che degli specialisti dei Centri diabetologici;
- del fatto che il farmaco è approvato e rimborsato anche per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico con frazione di eiezione ridotta (GU n. 3 del 05.01.2022) e che la prescrizione per tale indicazione da parte degli specialisti cardiologi prevede un Piano terapeutico web based AIFA ad hoc;

la CRF ribadisce l’importanza che la decisione di aggiungere dapagliflozin alla terapia ipoglicemizzante in corso nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso cardiaco e/o malattia renale cronica debba essere assunta in collaborazione con lo specialista diabetologo al fine di poter ottimizzare contestualmente l’intera terapia ipoglicemizzante. Considera, inoltre, fondamentale un’adeguata anamnesi farmacologica in occasione della prescrizione del farmaco da parte dei rispettivi specialisti al fine di evitare che dapagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente per altra indicazione.

Per tale motivazione ritiene di affrontare in modo approfondito la tematica della modalità di prescrizione e distribuzione del farmaco nella prima riunione utile e concorda che la decisione relativa all’inserimento in PTR divenga effettiva solo a seguito di tale approfondimento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell’ambito degli SGLT2 inibitori, attualmente dapagliflozin è l’unico principio attivo per cui è approvata e negoziata da AIFA la rimborsabilità SSN per il trattamento della malattia renale cronica (MRC).

La posologia abituale è analoga a quella prevista per l'uso nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dello scompenso cardiaco sintomatico e cioè 10 mg una volta al giorno; non è necessaria la titolazione. È, tuttavia, previsto che se dapagliflozin viene associato a regimi ipoglicemizzanti in particolare se contenenti insulina o sulfoniluree la posologia di tali farmaci venga rivalutata al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Nei pazienti con insufficienza epatica grave è previsto che dapagliflozin venga somministrato ad una posologia iniziale più bassa (5 mg/die) che, se tollerata, può essere successivamente aumentata a 10 mg/die.

In RCP viene sottolineato che nello studio registrativo principale DAPA-CKD, dapagliflozin è stato somministrato in associazione con altre terapie per la malattia renale cronica.

Il Piano terapeutico AIFA prevede tra i criteri di eleggibilità che il paziente presenti uno stadio di malattia compreso tra G2 e G4, un valore al basale di eGFR tra 25 e 75 ml/min/1,73 m² e di albuminuria [Albumina (mg)/Creatinina (g) urinarie] tra 200 e 5.000 mg/g e per quanto riguarda la terapia farmacologica, che i pazienti siano in trattamento stabile con ACE inibitori o sartani (ARB) alla dose massima tollerata da almeno 4 settimane.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'estensione di indicazioni di dapagliflozin al trattamento della MRC in pazienti adulti si è basata principalmente sui risultati dello studio DAPA-CKD. [Heerspink HJL et al. NEJM 2020]

Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco vs placebo che ha arruolato 4.304 pazienti adulti, affetti o meno da diabete mellito di tipo 2, con diagnosi di malattia renale cronica. Erano criteri di arruolamento: valori di GFR di 25-75 ml/min./1,73 m², albumina/creatinina urinarie (uACR) di 200-5.000 mg/g; i pazienti dovevano essere in terapia stabile con ACE inibitori o sartani (ARB) da almeno 4 settimane prima dello screening¹. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere dapagliflozin o placebo in aggiunta alla terapia in corso; la randomizzazione era stratificata in base alla diagnosi di DM di tipo 2 (sì/no) ed al rapporto albumina/creatinina urinarie (uACR ≤ 1.000 mg/g o > 1.000 mg/g)².

Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di: DM di tipo 1, rene policistico, nefrite lupica, vasculite ANCA-associata o trattata con immunoterapia per nefropatia primaria o secondaria nei 6 mesi precedenti.

Per quanto riguarda le caratteristiche demografiche, i pazienti arruolati in DAPA-CKD avevano un'età media di 62 anni, un BMI medio di circa 29 kg/mq, un eGFR medio di 43 ml/min/1,73 mq (il 75% dei pazienti aveva un eGFR tra 30 e 60 ml/min/1,73 mq), valori mediani di uACR di 965 mg/g nel braccio DAPA e di 934 nel braccio placebo; il 67% aveva una diagnosi di DM di tipo 2 ed il 37% di malattia cardiovascolare (l'11% di scompenso cardiaco). Per quanto riguarda la terapia farmacologica in corso, il 31% dei pazienti era in trattamento con ACE inibitori, il 67% con ARB, il 43% con diuretici ed il 65% con una statina.

L'esito primario di efficacia era un endpoint composito rappresentato da: riduzione ≥ 50% dell'eGFR³, insorgenza di malattia renale terminale (ESRD)^{3,4} e morte per cause renali o cardiovascolari (CV).

Gli esiti secondari, riportati in ordine gerarchico di valutazione, erano rappresentati da: **1.** esito composito "renale" (declino stabile dell'eGFR di almeno il 50% + ESRD + morte per cause renali); **2.** esito composito CV (ospedalizzazione per scompenso cardiaco + morte per cause CV); **3.** morte per qualunque causa.

Principali risultati

Esito primario: riduzione ≥ 50% dell'eGFR + insorgenza di ESRD + morte per cause renali o CV: il 9,2% di pazienti nel braccio trattato con dapagliflozin (DAPA) ed il 14,5% nel braccio placebo hanno raggiunto l'esito, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -5,3% (NNT 19), HR 0,61 [95% CI da 0,51 a 0,72]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

¹ Era, inoltre, consentito l'arruolamento di pazienti con impossibilità documentata ad assumere ACEi. o ARB

² Era previsto che almeno il 30% dei pazienti arruolati appartenesse alla popolazione con DM di tipo 2 o dei soggetti senza diagnosi di diabete. Inoltre, il reclutamento di pazienti con un eGFR tra 60 e 75 ml/min./1,73 m² è stato interrotto in modo che non più del 10% dei pazienti arruolati avesse una nefropatia cronica di stadio 2.

³ confermato da una seconda misurazione dopo almeno 28 giorni

⁴ ESRD = dialisi per almeno 28 giorni, trapianto di rene, o eGFR <15 ml/min./1,73 m²

Esiti secondari (in ordine gerarchico di valutazione):

Esito composito “renale” (declino stabile dell’eGFR di almeno il 50% + ESRD + morte per cause renali): il 6,6% dei pazienti nel braccio trattato con DAPA hanno raggiunto l’esito vs il 11,3% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -4,7% (NNT 21), HR 0,56 [95% CI da 0,45 a 0,68]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

Esito composito CV (ospedalizzazione per scompenso + morte per cause CV): il 4,6% dei pazienti nel braccio trattato con DAPA hanno raggiunto l’esito vs il 6,4% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -1,8% (NNT 56), HR 0,71 [95% CI da 0,55 a 0,92]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

Morte per qualunque causa: il 4,7% dei pazienti è deceduto nel braccio DAPA vs il 6,8% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -2,1% (NNT 48), HR 0,69 [95% CI da 0,53 a 0,88]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

Sicurezza. Nello studio DAPA-CKD non si sono osservati casi di chetoacidosi diabetica.

Le segnalazioni di deplezione volemica sono risultate più frequenti nel braccio DAPA vs placebo (5,9% dei pazienti vs 4,2%); la differenza è risultata statisticamente significativa.

Globalmente, non sono emersi eventi avversi inattesi; il profilo di rischio per dapagliflozin rimane invariato.

2.6. Risankizumab nell’artrite psoriasica: valutazione dell’inserimento in PTR e raccomandazioni del GdL sui farmaci biologici in reumatologia e dermatologia

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole alla modifica della Raccomandazione n. 6 del Doc. PTR n. 210 che definisce i criteri di scelta fra i farmaci biologici (bDMARDs) disponibili in PTR dopo fallimento dei farmaci convenzionali (csDMARD) nel trattamento dell’Artrite psoriasica e all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazioni di risankizumab 150 mg soluzione iniettabile in siringa o penna preriempita, classe H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti reumatologo, dermatologo o internista).

In tale occasione, anche in considerazione degli obiettivi assegnati alle Aziende Sanitarie per il 2023, la CRF ha ritenuto di chiedere:

- al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici per il trattamento dell’artrite reumatoide (Raccomandazione n. 5 del Doc PTR n. 203: *Trattamento sistemico dell’artrite reumatoide*);
 - al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici per il trattamento della spondilite anchilosante e spondilo artriti assiali non radiografiche (Raccomandazione n. 5 del Doc PTR n. 277: *Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e spondilo artriti assiali non radiografiche*);
 - al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici per il trattamento della psoriasi a placche (Raccomandazione n. 5 del Doc PTR n. 94: *Trattamento sistemico della Psoriasi a placche*);
- di considerare nella sezione dedicata alla scelta dei farmaci biologici nell’ambito delle diverse classi e all’interno di ogni singola classe, nell’uso prevalente, a parità di condizioni cliniche, anche il criterio del costo-opportunità.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1), selettivo per l’interleuchina 23 (IL-23). Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 150 mg alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane e rappresenta una ulteriore opzione terapeutica nel trattamento dell’artrite psoriasica, all’interno della classe degli inibitori dell’interleuchina.

Raccomandazione n.6 del documento regionale (Doc. PTR n. 210) per i farmaci biologici nell'artrite psoriasica

Quesito 6

Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere gli anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare) gli anti IL-17 (ixekizumab, secukinumab) gli anti IL-23 (guselkumab*, risankizumab*), gli anti IL 12/23 (ustekinumab*),** i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs.

In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i biologici disponibili.

Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- adalimumab o infliximab o ustekinumab in presenza di M. Crohn;
- adalimumab o golimumab o infliximab o ustekinumab in presenza di colite ulcerosa;
- adalimumab o golimumab o infliximab in presenza di manifestazioni oculari;
- etanercept o gli inibitori di IL-17, IL-23 o di IL 12/23 (vedi commenti nel testo), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- certolizumab in caso di gravidanza;

In presenza di rilevante e prevalente interessamento cutaneo, la scelta dovrà essere condivisa con lo specialista dermatologo in considerazione del documento regionale Doc PTR n. 94 *"Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave."*

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori), ed all'interno di ogni singola classe **nell'uso prevalente** e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con **il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

*ustekinumab non ha dimostrato efficacia nel trattamento della malattia assiale; guselkumab e risankizumab non hanno dati conclusivi su questa manifestazione clinica.

3.1. Anakinra e tocilizumab (farmaco ad innovatività condizionata) per la COVID-19 grave: recepimento dell'esito della negoziazione

DECISIONE DELLA CRF

L'argomento non è stato trattato per mancanza di tempo. Verrà affrontato nella prima riunione utile.

3.2. Rivaroxaban nella TEV: estensione della rimborsabilità ai pazienti con età < 18 anni

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di rivaroxaban al trattamento del TEV e alla prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti individuati dalle Regioni), PHT. La prescrizione di rivaroxaban per la TEV pediatrica da parte dei Centri già individuati in Regione Emilia-Romagna per il

trattamento di questa condizione nell'adulto deve avvenire attraverso il Piano terapeutico web based AIFA dedicato in accordo con i criteri di eleggibilità previsti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il trombo embolismo venoso (TEV) è una patologia rara in ambito pediatrico (incidenza circa 100 volte inferiore rispetto agli adulti). E' stata riportata un'incidenza annuale di TEV compresa fra 53-57/100.000 tra i bambini ospedalizzati e, globalmente, di 1,4-4,9/100.000. La maggior parte degli eventi riguarda i neonati/lattanti e gli adolescenti. Le trombosi venose pediatriche idiopatiche sono molto rare; è stato descritto che in più del 90% dei bambini gli eventi tromboembolici sono secondari ad altre patologie (es. neoplasie maligne, cardiopatie congenite, sindrome nefrosica) oppure a fattori di rischio soggettivi permanenti (es. condizione protrombotica ereditaria) o transitori (es. intervento chirurgico, infezione, trauma, impianto di un catetere a permanenza). Negli adolescenti, la contraccezione ormonale è uno dei fattori di rischio più frequenti di TEV.

Lo standard di cura del TEV pediatrico è stato finora rappresentato dalla somministrazione di anticoagulanti parenterali - eparina non frazionata (UFH) o eparine a basso peso molecolare (LMWH) - o orali (AVK), a dosi estrapolate da quelle utilizzate nell'adulto, considerando la farmacocinetica nei bambini.

Le più recenti linee guida per la gestione del TEV [ACCP 2012 (Monagle et al 2012)], raccomandano di impiegare per il trattamento iniziale del TEV nei bambini eparina non frazionata (UFH) o una LMWH o fondaparinux. Per la prosecuzione del trattamento, è raccomandato un AVK o una LMWH, con una durata temporale di 3 mesi negli eventi di TEV provocato in cui il fattore di rischio si è risolto. Per i bambini con TEV idiopatico, viene suggerito di proseguire il trattamento per un periodo minimo di 3 mesi fino ad un massimo di 6-12 mesi. Nei bambini con TEV ricorrente non provocato è suggerita la prosecuzione del trattamento a tempo indeterminato. Nelle linee guida ACCP si afferma che si suggerisce che i dispositivi di accesso venoso centrale o i cateteri venosi ombelicali associati a trombosi confermata debbano essere rimossi dopo 3-5 giorni di anticoagulazione terapeutica. Si suggerisce l'anticoagulazione iniziale o la terapia di supporto con monitoraggio radiologico per controllare l'estensione della trombosi e l'inizio della terapia anticoagulante se l'estensione si verifica in pazienti precedentemente non trattati. L'anticoagulazione deve avvenire con LMWH o UFH seguite da LMWH con una durata totale dell'anticoagulazione compresa tra 6 settimane e 3 mesi. [EPAR EMA]

Non è disponibile un aggiornamento di tali LG che consideri l'uso dei NAO per il trattamento della TEV e la profilassi delle recidive in età pediatrica.

Rivaroxaban è il primo NAO per cui viene autorizzato l'utilizzo nel trattamento della TEV pediatrica.

Nella GU n. 223 del 23.09.2022 è stata pubblicata la determina relativa alla rimborsabilità di rivaroxaban per l'indicazione nel trattamento degli eventi di TEV e nella profilassi delle recidive nei pazienti pediatrici.

L'indicazione è associata ai seguenti confezionamenti e dosaggi:

- confezione da 42 compresse rivestite da 15 mg
- confezione da 28 compresse rivestite da 20 mg
- flacone di granulato 2,625 g per sospensione orale da 1 mg/ml per bambini con peso <4 kg
- flacone di granulato 5,25 g per sospensione orale da 1 mg/ml per bambini con peso ≥4 kg

La posologia è basata sul peso corporeo del bambino.

La somministrazione deve iniziare dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

Rispetto alla durata del trattamento, secondo quanto riportato in RCP in tutti i bambini, tranne quelli con età < 2 anni con TEV correlata a catetere vascolare, la terapia va proseguita per un periodo di almeno 3 mesi eventualmente estendibile fino ad un massimo di 12 mesi quando clinicamente necessario, valutando il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

Nei bambini con età < 2 anni con TEV correlata a catetere vascolare, la terapia va proseguita per un periodo di almeno 1 mese e può essere estesa eventualmente fino a 3 mesi quando clinicamente necessario, valutando il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

AIFA ha implementato un Piano terapeutico web based ad hoc per la prescrizione di rivaroxaban nel trattamento della TEV pediatrica.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione dell'estensione di rivaroxaban al trattamento del TEV in ambito pediatrico si è basata sui risultati dello studio EINSTEIN Junior. [Male C et al. Lancet Haematol 2019]

Si tratta di un RCT multicentrico, in aperto che ha arruolato 500 bambini, di cui: 54 (10,8%) con età fino a 23 mesi, 69 (13,8%) tra 2 e 5 anni, 101 (20,2%) tra 6 e 11 anni, 276 (55,2%) tra 12 e 18 anni, la metà dei quali di sesso femminile, con TEV confermato e trattato inizialmente con una terapia anticoagulante con eparina.

Le principali localizzazioni primarie erano rappresentate da: CVC (22% dei pazienti), arti inferiori (41%), vasi cerebrali (26%), arti superiori (22%), vena giugulare (24%).

Il 15% dei bambini non presentava fattori causali, nel 15% la TEV era correlata a fattori di rischio persistenti, nel 52% a fattori di rischio transitori e nel 15% erano presenti sia fattori di rischio persistenti che transitori.

I principali fattori di rischio nei TEV provocati erano di natura infettiva, traumatica/chirurgica, oppure legati alla presenza di catetere venoso. Nel 64% dei pazienti la terapia anticoagulante iniziale era stata effettuata con un'eparina; nel 34% con eparina e un AVK.

Dopo 5-9 giorni di terapia anticoagulante parenterale (eparina non frazionata, LMWH o fondaparinux), i bambini sono stati randomizzati 2:1 a ricevere rivaroxaban (con posologia aggiustata in base al peso⁵) o a proseguire la terapia anticoagulante standard (per via parenterale o con switch ad AVK).

Lo studio non prevedeva alcuna ipotesi statistica; ciò è giustificato dalla bassa frequenza degli eventi di TEV nei pazienti in età pediatrica.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla frequenza delle recidive di TEV sintomatica; l'esito primario di sicurezza (composito) dalla frequenza di sanguinamenti maggiori e di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti.

Come esiti secondari sono stati valutati: un esito composito di recidiva di TEV e peggioramento del quadro all'imaging ed un esito composito di recidiva di TEV e sanguinamenti maggiori (net clinical benefit).

La parte principale dello studio è durata 3 mesi, tranne per i bambini con età < 2 anni con TEV catetere-correlate che è stata di 1 mese.

Risultati principali:

La tabella sotto riportata, tratta dalla pubblicazione dello studio EINSTEIN Junior, riassume i principali risultati (evidenziati in giallo):

	Rivaroxaban	Comparator	Hazard ratio (95% CI)
Efficacy population			
Participants assessed	335	165	..
Primary efficacy outcome	4 (1%)	5 (3%)	0.40 (0.11-1.41)
Cerebral vein and sinus thrombosis	0	1	..
Catheter-related venous thromboembolism	0	0	..
Non-catheter-related venous thromboembolism	4	4	..
Primary efficacy outcome or deterioration on repeat imaging	5 (1%)	6 (4%)	0.41 (0.12-1.36)
Primary efficacy outcome or major bleeding	4 (1%)	7 (4%)	0.30 (0.08-0.93)
Mortality	1 (<1%)	0	..
Cancer-related	1	0	..
Safety population			
Participants assessed	329	162	..
Major or clinically relevant non-major bleeding	10 (3%)	3 (2%)	1.58 (0.51-6.27)
Major bleeding	0	2 (1%)	..
Pulmonary	0	1	..
Intracranial	0	1	..
Clinically relevant non-major bleeding	10 (3%)	1 (1%)	..
Gastrointestinal	4	0	..
Urogenital	2	0	..
Skin	1	0	..
Nasal or mouth	3	1	..
Data are n (%), unless otherwise stated.			

Table 3: Prespecified efficacy and safety outcomes

⁵ i bambini randomizzati a rivaroxaban hanno ricevuto l'equivalente aggiustato per il peso di 20 mg/die di farmaco, una volta/die se il peso era ≥30 kg, BID se il peso era compreso tra 12 e <30 kg, o TID se il peso era <12 kg

I risultati ottenuti sembrano indicare un'efficacia sostanzialmente simile tra rivaroxaban e la terapia anticoagulante standard ed hanno supportato il processo di estrapolazione dei risultati nel trattamento e profilassi della TEV ottenuti nell'adulto anche alla popolazione pediatrica secondo le regole definite da EMA ed FDA.

4.1. Farmaci innovativi recentemente negoziati, da rendere immediatamente disponibili per le indicazioni registrate

DECISIONE DELLA CRF

Nel rispetto di quanto previsto dall' art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, è inserita in PTR, nelle more della valutazione da parte del Panel GReFO, l'estensione di indicazione di daratumumab in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per "il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi". All'estensione d'indicazione di daratumumab è stato riconosciuto il requisito di innovatività piena (GU n.22 del 27.01.2023). Il farmaco è classificato in classe H OSP. La prescrizione con Registro web based AIFA deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, preso atto del riconoscimento del requisito di innovatività e considerata la Scheda di valutazione di AIFA (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1818857/10_Darzalex_scheda_innovativita_GRADE.pdf), inserisce la nuova indicazione di daratumumab in PTR.

Il requisito di innovatività è stato attribuito sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE; moderata.

Si riportano in sintesi le principali considerazioni del documento di AIFA.

Bisogno terapeutico importante: L'amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) è una condizione incurabile e progressiva, che si sviluppa sulla base di una neoplasia plasmacellulare ma può essere associata ad altre malattie linfoproliferative in cui vi è un'eccessiva secrezione di catene leggere libere κ o λ . I trattamenti disponibili, hanno come obiettivo la riduzione del clone neoplastico e, come conseguenza, la riduzione della produzione di proteina amiloide. L'impatto di questi trattamenti sui depositi tissutali preesistenti è limitato e il danno d'organo già presente alla diagnosi risulta, nella maggior parte dei casi, irreversibile.

Le alternative terapeutiche attualmente disponibili vanno da procedure di trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) a trattamenti simili a quelli utilizzati per il mieloma multiplo, disponibili attraverso la Legge 648/96, costituite da terapie a base di bortezomib (CyborD) o Melphalan+prednisone, o immunomodulatori (lenalidomide, talidomide e pomalidomide). Tali trattamenti pur rallentando la velocità di progressione, hanno dimostrato impatti minimi sul danno d'organo preesistente e la storia naturale della malattia è fortemente condizionata dallo stato di compromissione d'organo al momento della diagnosi.

Il valore terapeutico aggiunto è stato considerato **importante**. Lo studio clinico che ha portato alla registrazione dell'indicazione di daratumumab nel trattamento di prima linea dell'amiloidosi (AL) ha confrontato daratumumab in add-on alla combinazione ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (Dara-CyBorD) verso la combinazione CyBorD, in un RCT di superiorità, di fase III, in aperto. Ad un follow-up mediano di 20,3 mesi, la percentuale di pazienti con risposta ematologica completa (CRh), esito principale dello studio, è stata, rispettivamente, nei bracci Dara-CyborD e CyborD del 59% vs 19,2% con un OR di 5,90 (95%CI da 3,72 a 9,37, $p < 0.0001$). Il tasso di ORR è stato rispettivamente nei due bracci di 91,8% vs 76,7% e il tasso di risposta \geq VGPR 79% (95%CI da 72,6 a 84,5) vs 50,3% (95%CI da 43 a 57,5), con un OR di 3,74 (95%CI da 2,39 a 5,86). I risultati dell'analisi primaria erano coerenti nei principali sottogruppi, incluso quello definito dal livello di compromissione cardiaca al basale. Ad un follow up più breve, sono stati osservati vantaggi a favore di Dara-CyborD anche in termini di Progression Free Survival (HR 0,58, 95%CI da 0,36 a 0,93, $p = 0.0211$) e di Event Free Survival (HR 0,39; 95%CI da 0,27 a 0,56) sebbene non siano state raggiunte le mediane di sopravvivenza in entrambi i bracci. Dato il follow-up immaturo, non sono disponibili risultati di Overall Survival, esito importante per la definizione del beneficio clinico nella condizione progressiva ed incurabile dell'amiloidosi (AL).

Da un punto di vista di sicurezza, l'aggiunta di daratumumab al regime CyBORd ha comportato un peggioramento del profilo di tollerabilità, con un incremento dell'incidenza di diarrea (35,8% vs. 30,3%), costipazione (34,2% vs. 28,7%), neuropatia periferica (31,1% vs. 19,7%), infezioni del tratto respiratorio superiore (25,9% vs. 11,2%), linfopenia (18,7% vs. 14,9%), neutropenia (10,9% vs. 6,4%) e polmoniti (10,9% vs. 6,4%).

Qualità delle evidenze: moderata. E' stato effettuato un singolo downgrade per imprecisione a causa dell'imaturità dei dati di OS, considerato un esito critico per una valutazione del reale beneficio clinico della patologia.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 29 marzo 2023