



COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 12 ottobre 2023 ore 14:30 – 18:45

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.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza, Dott. Stefano Tamberi.

La Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo ha partecipato dalle 15:10 alle 18:45, il Dott. Marcello Galvani dalle 14:30 alle 15:48, il Dott. Alessandro Navazio dalle 15:14; il Dott. Giuseppe Longo ha partecipato fino alle 17:33, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17:34, il Prof. Pierluigi Viale fino alle 15:43.

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, la Dott.ssa Marta Morotti, la Dott.ssa Elisa Sangiorgi. La Dott.ssa Ester Sapigni ha partecipato dalle 15:53 alle 18:25.

1.1. Tematiche di carattere generale

Non sono state trattate tematiche di carattere generale.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 216 del 15.09.2023 è stata pubblicata la determina relativa alla negoziazione di ripretinib per l'indicazione approvata e rimborsata SSN nel "trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib". Il farmaco è stato classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: oncologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based. AIFA ha riconosciuto a ripretinib l'innovatività sulla base di:

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

Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell'innovatività disponibile sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/55_QINLOCK_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Pertanto, 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, la Commissione Regionale del Farmaco decide di inserire ripretinib in PTR nelle more della elaborazione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO.

2.2. Brexpiprazolo per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha ritenuto di mantenere l'argomento in approfondimento al fine di caratterizzare meglio il profilo di sicurezza di brexpiprazolo e definirne il posto in terapia rispetto agli altri antipsicotici disponibili per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti, in coerenza con le considerazioni espresse nel Documento PTR n. 336 "Antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti. Documento di confronto".

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha considerato:

1. le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brexpiprazolo per l'indicazione approvata e rimborsata nel "trattamento della schizofrenia negli adulti":
 - i principali studi che hanno supportato la registrazione mediante procedura centralizzata EMA di brexpiprazolo (BREX) sono rappresentati da:
 - 3 RCT a breve termine (6 settimane) di confronto con placebo nel trattamento della fase acuta della schizofrenia, di cui 2 dove BREX è stato somministrato ad una posologia fissa (studi BEACON e VECTOR) e uno in cui è stato somministrato a dose flessibile (studio LIGHTHOUSE). Tale studio prevedeva un ulteriore braccio a trattamento attivo (quetiapina).
 - 1 RCT "long term" sull'uso di BREX come terapia di mantenimento (studio EQUATOR)
 - 1 studio in aperto a braccio singolo "long term", che ha incluso sia pazienti naïve che pazienti provenienti dagli studi sopra citati

Tra gli **studi a breve termine** condotti in pazienti con episodio acuto di schizofrenia in corso, solo gli studi BEACON [Kane JM et al. 2015] e VECTOR [Correll CU et al. 2015] risultano pubblicati. In tali studi BREX alla posologia di 2 mg/die si è dimostrato superiore al placebo in termini di variazione del PANSS total score a 6 settimane (esito primario di efficacia) mentre la dose di 4 mg è risultata superiore al placebo solo nello studio VECTOR. Inoltre, solo nello studio VECTOR entrambi i dosaggi si sono dimostrati superiori al placebo in termini di variazione del CGI-S score a 6 settimane (esito secondario principale).

La percentuale di pazienti responder¹ (esito secondario) è risultata numericamente più elevata con BREX 2 e 4 mg/die rispetto al placebo. Tuttavia, la significatività statistica di questo risultato è stata testata formalmente solamente negli studi in cui il farmaco ha dimostrato la propria superiorità vs placebo rispetto alla variazione del PANSS total score (esito primario), ovvero nello studio BEACON dove solo il dosaggio da 4 mg/die è risultato superiore al placebo e nello studio VECTOR dove la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa sia per il dosaggio da 2 mg/die che da 4 mg/die.

Per quanto riguarda gli studi long term:

- lo studio EQUATOR [Fleischhacker WW et al. 2017] è un RCT di withdrawal condotto in pazienti con schizofrenia, responder a BREX ed in trattamento con dosi stabili del farmaco al termine della prima fase dello studio stesso. Obiettivo dello studio era di valutare il tempo al peggioramento dei sintomi psicotici/alla recidiva imminente nei pazienti che proseguivano BREX vs lo switch a placebo. L'RCT è stato interrotto alla 1° analisi ad interim pre-pianificata (dopo 2 anni e 4 mesi circa) per eccesso di beneficio: la percentuale di pazienti stabili all'ultima visita (post-baseline) è stata del 79,2% nel gruppo BREX vs il 56,7% nel gruppo placebo. Al momento dell'interruzione solo 202 dei 464 pazienti che erano stati arruolati nella fase di stabilizzazione erano stati randomizzati e sono stati oggetto dell'analisi ad interim; dei rimanenti: 86 non sono stati randomizzati a causa dell'interruzione dello studio, 43 hanno interrotto il trattamento per eventi avversi e 21 per inefficacia, 60 hanno ritirato il consenso, 16 sono stati persi al follow up e 36 hanno interrotto per "altre cause". La trasferibilità di tale risultato rimane, pertanto, incerta.

¹ variazione del PANSS total score vs baseline $\geq 30\%$ o CGI-I score pari a 1 o 2 a 6 settimane

- lo studio in aperto a braccio singolo “long term” [Forbes A et al. 2018], durato 52 settimane, aveva l’obiettivo primario di valutare la sicurezza del trattamento a lungo termine con BREX; è durato fino a 52 settimane² ed ha arruolato pazienti di età 18-65 anni, provenienti in parte dai 3 RCT VECTOR, BEACON ed EQUATOR (n = 815, 73,2%) ed in parte pazienti naïve a BREX (n = 299, 26,8%) in terapia stabile con antipsicotici in seguito a diagnosi di schizofrenia che a giudizio dello sperimentatore potevano trarre giovamento dalla monoterapia long term con BREX³. Ha completato il periodo di trattamento il 47,4% dei pazienti; le principali cause di interruzione sono state gli eventi avversi (14,8%) ed il ritiro del consenso (16,5%). Altre ragioni di interruzione sono state: il raggiungimento dei criteri di interruzione del trattamento (7,6%), perdita al follow up (5,2%), mancanza di efficacia (4,0%), ritiro del paziente da parte dello sperimentatore (1,2%) e deviazioni dal protocollo (0,7%). I principali eventi avversi segnalati sono stati: sintomi psicotici della schizofrenia (11,6% dei pazienti); sintomi a carico del sistema nervoso: insonnia (8,6%), agitazione (5,4%), cefalea (6,4%), acatisia (4,8%); aumento del peso (7,8%). Il farmaco non sembra avere effetti sulla conduzione cardiaca.
2. le raccomandazioni contenute nelle principali LG di riferimento per il trattamento delle patologie di ambito psichiatrico (The Maudsley - Prescribing Guidelines in Psychiatry) che collocano brexpiprazolo nell’ambito degli antipsicotici tra cui scegliere in caso di switch da un primo trattamento per motivi di tollerabilità e tra gli antipsicotici da considerare nei pazienti con fibrillazione atriale persistente o parossistica, per l’assenza di effetti sull’allungamento del QT;
 3. le considerazioni espresse rispetto ai farmaci antipsicotici nel trattamento della schizofrenia, riportate nel Documento PTR n. 336 “Antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti. Documento di confronto”. In particolare, nel Documento sono state condivise le seguenti raccomandazioni:
 - nel paziente che manifesta un primo episodio acuto di schizofrenia: le principali LG, raccomandano di scegliere un farmaco antipsicotico (AP) nell’ambito dell’approccio multimodale al paziente con schizofrenia, senza indicare una scelta preferenziale. La CRF ritiene che ove non esistano le condizioni cliniche/organizzative per preferire un AP rispetto ad un altro, dovrebbe essere considerato anche il costo della terapia.
 - nel paziente che manifesta un episodio di riacutizzazione nell’ambito della schizofrenia: la CRF sulla base delle raccomandazioni delle LG, concorda sull’importanza di individuare per ogni paziente il trattamento che garantisce la migliore compliance e tollerabilità.

2.3. Levometadone nella terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi

Argomento non discusso; verrà trattato nella riunione della CRF di novembre.

2.4. Idrocortisone per il trattamento dell’iperplasia surrenale congenita (CAH)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per idrocortisone capsule a rilascio modificato per l’indicazione nel “trattamento dell’iperplasia surrenale congenita (CAH) negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e negli adulti”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR. L’idrocortisone in capsule a rilascio modificato è classificato in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra). Si ritiene che la

² lo studio è stato emendato per includere i pazienti provenienti da EQUATOR dopo l’early termination e per ridurre la durata da 52 a 26 settimane per i nuovi pazienti arruolati dopo l’emendamento, in quanto il profilo di safety del farmaco è stato considerato sufficientemente caratterizzato

³ per questi pazienti era prevista una fase di screening e conversione prima dell’arruolamento

prescrizione possa avvenire da parte di tutti gli specialisti endocrinologi e pediatri che operano nelle UU.OO. e ambulatori delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna.

La Commissione Regionale del Farmaco ha, inoltre, deciso di rivalutare l'idrocortisone in compresse a rilascio modificato per l'uso nel "trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti" decidendo di confermare la sospensione del parere rispetto all'inserimento in PTR in attesa di caratterizzare meglio il set di pazienti candidati al suo impiego.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'insufficienza surrenalica è una patologia rara (frequenza stimata 1:8.000 persone), caratterizzata da inadeguata produzione di glucocorticoidi, a cui si può associare deficit di mineralcorticoidi ed eccesso o difetto di androgeni.

La prevalenza è intorno a 10-20/100.000. Segni e sintomi di esordio dipendono dai deficit ormonali.

L'iperplasia surrenale congenita (CAH) ne rappresenta una delle possibili forme; si tratta di una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nei geni responsabili della sintesi surrenale del cortisolo; circa il 95% dei casi di CAH è causato da mutazioni nel CYP21A2. La frequenza è di circa 1:16.000 nati vivi in EU, la prevalenza stimata va da 0,5 a 2:10.000 persone in EU.

I pazienti con CAH presentano una carenza di cortisolo, iperandrogenismo e possono anche presentare una ridotta produzione di aldosterone.

La gravità della malattia è correlata al genotipo.

In generale, la diagnosi si basa sui sintomi clinici e sulla dimostrazione di una produzione inadeguata di cortisolo, aldosterone o entrambi in presenza di accumulo di concentrazioni eccessive di ormoni precursori come il 17-idrossiprogesterone (17-OHP).

A causa della produzione di cortisolo insufficiente o assente, i pazienti con CAH e più in generale i pazienti con insufficienza surrenalica sono a rischio di crisi surrenalica in condizioni di stress fisiologico. Questa condizione pericolosa per la vita richiede un trattamento medico di emergenza.

Il trattamento consiste nella terapia sostitutiva attraverso la somministrazione di idrocortisone ± un mineralcorticoide (fludrocortisone) se necessario. La somministrazione di deidroepiandrosterone è anch'essa opzionale e serve a correggere carenza di androgeni.

Per molto tempo l'unica formulazione di idrocortisone utilizzata è stata rappresentata dalle compresse a rilascio immediato, disponibili a seguito dell'autorizzazione all'importazione rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Tenuto conto della breve emivita del farmaco, ai fini della terapia è prevista l'assunzione di 3-4 dosi nell'arco della giornata in modo da mimare quanto più possibile i picchi legati al ritmo circadiano di rilascio del cortisolo nei soggetti sani.

Più recentemente sono state approvate e rese disponibili in regime SSN:

- una formulazione in compresse a rilascio modificato (Plenadren®)
- una formulazione in granulato a rilascio immediato (Alkindi®)
- una formulazione in capsule a rilascio modificato (Efmody®)

La Tabella 1 sintetizza le indicazioni approvate e rimborsate delle tre formulazioni, la classificazione SSN ed il relativo regime di fornitura.

Tabella 1. Specialità a base di idrocortisone per la terapia sostitutiva in pazienti con insufficienza surrenalica. Formulazioni, indicazioni approvate e rimborsabilità SSN.

Nome commerciale	ALKINDI®	EFMODY®	PLENADREN®	Idrocortisone Roussel®
Formulazione	Granulato IR in capsule apribili	Cps RM	Cpr RM	Cpr IR
Indicazioni terapeutiche approvate	Terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica* nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (dalla nascita a < 18 anni).**	Trattamento dell'iperplasia surrenale congenita (CAH) negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e negli adulti.	Trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti.	
Classe SSN/ fornitura	A RRL (endocrinologo, pediatra), PHT	H RRL (endocrinologo, pediatra)	H RRL (endocrinologo)	n.d. FARMACO ESTERO

Cpr = compresse RM = rilascio modificato IR = rilascio immediato n.d. = non disponibile

* include la CAH

** le confezioni in rimborsabilità, tenuto conto della posologia prevista in RCP coprono agevolmente un paziente che richiede una posologia fino a 2 mg per 3-4 volte die (totale 6-8 mg/die, indicativamente il fabbisogno di un paziente fino a 12 anni), oltre si rende necessario utilizzare più capsule per raggiungere la dose indicata.

Per tutte le formulazioni l'RCP ricorda la necessità di somministrare dosi supplementari di idrocortisone in caso di situazioni di stress per l'organismo (es. infezioni acute, interventi chirurgici), che implicano fisiologicamente la liberazione di quantità più elevate di cortisolo, al fine di ridurre il rischio di insufficienza surrenalica acuta.

Tale necessità implica che per le formulazioni a rilascio modificato si possa comunque rendere necessaria la somministrazione di dosi aggiuntive di idrocortisone a rilascio immediato.

Il granulato a rilascio immediato di idrocortisone è stato inserito in PTR con Determina n. 18521 del 14.10.2019, con le seguenti motivazioni: *"la nuova formulazione disponibile in dosi da 0,5mg, 1 mg e 2 mg risponde alle esigenze di una popolazione più piccola e con difficoltà di deglutizione"*.

Le compresse a rilascio modificato erano state prese in esame dalla CRF nella riunione di maggio 2014 ma in tale occasione la Commissione aveva sospeso il parere relativo all'inserimento in PTR. Il farmaco è stato comunque prescritto nella nostra Regione ai pazienti che secondo giudizio clinico avrebbero potuto beneficiare dell'utilizzo di questa formulazione ed i flussi amministrativi hanno tracciato l'andamento dei relativi consumi e spesa.

La formulazione in capsule a rilascio modificato viene presa in esame dalla CRF per la prima volta.

La CRF, tenuto conto di quanto sopra esposto, ha ritenuto pertanto di rivalutare anche l'idrocortisone in compresse a rilascio modificato.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

a. idrocortisone capsule a rilascio modificato (Efmody®), indicazione terapeutica approvata: trattamento dell'iperplasia surrenale congenita (CAH) a partire dai 12 anni di età.

La registrazione di idrocortisone capsule RM si è basata principalmente sui risultati di:

- uno studio di farmacocinetica (studio di fase II DIUR-003, 8 maschi e 8 femmine, adulti con diagnosi di CAH già in terapia sostitutiva con idrocortisone, prednisone, prednisolone o desametasone ad una posologia stabile da almeno 3 mesi). Nello studio sono stati misurati i livelli giornalieri di ACTH e di 17-OHP al giorno 1 e dopo 6 mesi di trattamento con la terapia sostitutiva abituale o con idrocortisone RM. In seguito al trattamento con idrocortisone capsule RM sia i livelli di ACTH che di 17-OHP sono risultati stabili e inferiori a quelli raggiunti con la formulazione a rilascio immediato. I livelli di 17-OHP sono, infatti, risultati entro il range di normalità, a differenza del trattamento con la formulazione a rilascio immediato che a causa dei picchi di concentrazione raggiunti ha determinato livelli di 17-OHP che si sono mantenuti al di sopra del limite superiore di normalità;
- un RCT di fase III multicentrico, in aperto, di superiorità, che ha confrontato il trattamento con idrocortisone capsule RM con la prosecuzione della precedente terapia sostitutiva con glucocorticoidi a rilascio immediato ottimizzata in pazienti adulti con diagnosi di CAH in terapia sostitutiva stabile da almeno 6 mesi (studio **DIUR-005**, Merke DP et al. 2021). Lo studio ha arruolato 122 pazienti che sono stati randomizzati 1:1 (la randomizzazione era stratificata in base al glucocorticoide assunto al baseline) a ricevere idrocortisone RM (ID RM) alle ore 23:00 (2/3 della dose giornaliera) ed alle ore 7:00 (1/3 della dose giornaliera) o a proseguire la precedente terapia sostitutiva con glucocorticoidi ottimizzata. L'esito primario era rappresentato dalla variazione media dello *standard deviation score* (SDS) profile nelle 24 h dei livelli di 17-OHP (differenza a 24 settimane vs baseline). Tra gli esiti secondari sono stati valutati altri parametri farmacocinetici; variazione (valutata mediante DEXA) della composizione corporea (massa grassa e magra, ossea). Lo studio è durato 6 mesi; era prevista un'estensione fino a 18 mesi.

Principali risultati:

Variazione media dello *standard deviation score* (SDS) profile nelle 24 h dei livelli di 17-OHP, differenza a 24 settimane vs baseline (esito primario): la variazione è stata pari a $-0,40 \pm 0,85$ nel braccio ID RM e a $-0,17 \pm 0,78$ nel braccio terapia standard ottimizzata, con una differenza assoluta tra i bracci aggiustata di $-0,07$ [95% CI da $-0,30$ a $+0,16$]. La superiorità di ID RM rispetto alla terapia standard ottimizzata non è pertanto stata dimostrata.

Sono, invece, risultate statisticamente significative le differenze tra ID RM e terapia standard ottimizzata rispetto agli esiti secondari valutati, ed in particolare: alla variazione dell'AUC nelle 24 h di 17-OHP e androstenedione, sia a 4 che a 12 che a 24 settimane.

Il 7,9% delle pazienti trattate con ID RM e l'1,9% di quelle che hanno ricevuto la terapia standard ottimizzata hanno avuto un ripristino del ciclo mestruale; non è stata valutata la significatività statistica della differenza osservata tra i bracci.

La dose mediana giornaliera di idrocortisone era pari a 25 mg al basale, ed è stata pari a 31 mg nel braccio terapia standard ottimizzata e a 30 mg nel braccio ID RM dopo 6 mesi. A 18 mesi è stata pari a 20 mg (tutti i pazienti erano in trattamento con ID RM), con un possibile "risparmio" di dose del glucocorticoide.

A 18 mesi, l'80% dei pazienti trattati con ID RM era considerato in un buon controllo di malattia, sulla base dei livelli ematici di 17-OHP.

Commento della CRF: Lo studio presenta alcune criticità rispetto al bilanciamento tra i bracci relativamente ad alcune caratteristiche, quali: età media dei pazienti (35 anni nel braccio ID RM e 40 anni nel braccio terapia standard), rappresentanza dei due sessi (le donne erano il 68,9% dei pazienti nel braccio ID RM ed il 59% nel braccio terapia standard), percentuale dei pazienti che al baseline presentavano un controllo buono⁴ della CAH (37,7% dei pazienti nel braccio ID RM e 61,5% nel braccio terapia standard), glucocorticoide assunto prima della randomizzazione (l'idrocortisone IR era utilizzato dal 59,0% dei pazienti nel braccio ID RM e dal 63,9% dei pazienti nel braccio terapia standard).

In considerazione della rarità della patologia e della necessità di disporre di un prodotto a base di ID a rilascio modificato per il trattamento della CAH, la CRF decide per l'inserimento del farmaco in PTR.

b. idrocortisone compresse a rilascio modificato (Plenadren®), indicazione terapeutica approvata: trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti.

La registrazione del farmaco da parte di EMA, avvenuta mediante procedura ibrida, si è basata sui risultati di un unico studio crossover di farmacocinetica, condotto su 128 pazienti, con diagnosi di insufficienza surrenalica primaria da almeno 6 mesi e in trattamento stabile con idrocortisone 25, 30 o 40 mg da almeno 3 mesi, durato 24 settimane. Lo studio aveva l'obiettivo primario di valutare la biodisponibilità del principio attivo (AUC 0-24 del cortisolo) a seguito dell'assunzione della formulazione a rilascio modificato (RM) vs la formulazione a rilascio immediato.

Nello studio sono stati valutati come esiti secondari: tollerabilità, preferenza dei pazienti per l'una o l'altra formulazione, benessere, "astenia" diurna.

Ai fini della valutazione della sicurezza sono stati considerati parametri clinici e di laboratorio tra cui: peso corporeo, pressione arteriosa, emoglobina glicata.

Lo studio ha previsto un'estensione della durata di 6 mesi.

Risultati principali: I risultati relativi all'AUC0-24 del cortisolo indicano una differenza nella biodisponibilità statisticamente significativa e pari al 20% circa tra idrocortisone RM ed idrocortisone IR, somministrato 3 volte/die.

Per quanto riguarda gli altri esiti valutati, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi nella percentuale di pazienti che hanno tollerato il trattamento "accettabilmente bene", "bene" e "molto bene" e nella valutazione della qualità della vita.

Il 64,2% dei pazienti ha dichiarato di aver ottenuto un beneficio molto grande dal trattamento con la formulazione RM.

In base ai dati disponibili, il profilo di sicurezza dei due farmaci sembra essere simile anche se nelle prime 4 settimane di trattamento, probabilmente a causa dell'ipocortisolismo che si è verificato nel passaggio dalla terapia convenzionale alla nuova terapia, la frequenza di reazioni avverse, in particolare gastrointestinali, muscolari e della "astenia", è stata maggiore nel braccio di trattamento con idrocortisone RM. Anche la frequenza di reazioni avverse gravi, in particolare di infezioni, è risultata maggiore nei pazienti che ricevevano idrocortisone RM.

I pazienti che avevano ricevuto idrocortisone o.d. hanno avuto una riduzione, seppure modesta, di: peso corporeo, pressione arteriosa, emoglobina glicata.

Tra gli esiti non sono stati valutati né i livelli di ACTH né quelli del cortisolo libero urinario, parametri abitualmente considerati nella pratica clinica per valutare la risposta alla terapia con glucocorticoide nei pazienti con insufficienza surrenalica primaria.

Commento della CRF: in considerazione delle numerose criticità dell'unico studio registrativo la CRF decide di confermare la sospensione del parere rispetto all'inserimento in PTR in attesa di caratterizzare meglio il set di pazienti candidati al suo impiego eventualmente coinvolgendo i professionisti interessati alla prescrizione.

⁴ Definito come un livello di 17-OHP alle ore 9:00 <1.200 ng/dL

2.5. Biosimilari di pegfilgrastim

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei biosimilari di pegfilgrastim Ziextenzo® (Sandoz), Pelmeg® (Mundipharma) e Fulphila® (Mylan). La prescrizione deve avvenire mediante il "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di fattori di crescita granulocitari (ex nota 30 e 30bis)" (Documento PTR n. 328).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si tratta di tre biosimilari di Neulasta® disponibili in commercio come soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,6 ml (10mg/ml) da 6 mg.

Tutti i prodotti sono rimborsati dal SSN in classe A-PHT, RRL su prescrizione ospedaliera o specialista oncologo, ematologo e PT per l'indicazione dell'originator (Neulasta®) non più coperta da brevetto e cioè "Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)".

I biosimilari 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).

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-Quality issue;

EMEA/CHMP/BMWP/42832/2015_Rev 1); in accordo alle linee guida specifiche sui biosimilari contenenti fattori di crescita leucocitaria (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005" ed il Concept paper sulla revisione di questo documento EMA/CHMP/BMWP/214262/2015), applicando l'esercizio di comparabilità.

ZIEXTENZO® (LA-EP 06- Sandoz)

Gli studi clinici valutati da EMA ai fini registrativi sono due RCT di fase 3 in doppio cieco (studi 301 e 302,) di disegno molto simile, che hanno confrontato il biosimilare (LA-EP-06) con Neulasta® EU in 302 pazienti con ca della mammella sottoposte a 6 cicli di un regime chemioterapico adiuvante o neo-adiuvante a base di docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamida (TAC); LA-EP-06 e Neulasta® sono stati somministrati per via SC alla dose di 6 mg in seconda giornata dopo ogni ciclo TAC.

L'obiettivo era di valutare l'equivalenza prima e se non raggiunta la non inferiorità del biosimilare rispetto all'originatore; come esito primario è stata valutata la durata media della neutropenia grave (DSN) definita come il n. di giorni consecutivi con una neutropenia di grado 4 (conta assoluta di neutrofili < 0,5 x 10⁹/L) durante il 1° ciclo di TAC nella popolazione FAS e PP. L'equivalenza era dimostrata se IC95% della differenza fra le medie di DSN dei due gruppi di trattamento rimaneva entro il margine di ± 1 giorno

In entrambe gli studi è stata dimostrata l'equivalenza sia nell'analisi FAS che in quella PP, considerato che la differenza delle medie DSN fra i gruppi di trattamento era inferiore a 1 giorno con IC95% che rimanevano all'interno del margine predefinito.

Nello specifico:

- **studio 301:** 0,08 giorni (popolazione FAS) e 0,05 (popolazione PP) con IC95% da -0,17 a 0,33 e da -0,22 a 0,31 nelle due analisi rispettivamente;
- **studio 302:** -0,12 giorni (popolazione FAS) e -0,11 (popolazione PP) con IC95% da -0,32 a 0,08 e da -0,32 a 0,09 nelle due analisi rispettivamente.

Sicurezza. Il profilo di sicurezza di Ziextenzo® è risultato coerente con quello noto per l'originatore e non si sono osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due prodotti.

PELMEG® (B12019 -Mundipharma)

Il programma di sviluppo clinico di Pelmeg® è stato condotto utilizzando l'esercizio di comparabilità sui requisiti fisico-chimico, funzionale e preclinico di PK/PD su volontari sani ma rinunciando alla presentazione

ad EMA di studi su pazienti. Questo approccio è stato approvato dal CHMP di EMA in considerazione della disponibilità di un marcatore surrogato dell'efficacia validato per il G-CSF e cioè la conta assoluta dei neutrofili (ANC). Il CHMP ha quindi consentito la valutazione della comparabilità clinica con due studi condotti su volontari sani di cui uno (B12019-101) ha confrontato farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) di una dose da 6 mg di Pelmeg® e Neulasta® in un disegno di studio crossover su 172 soggetti. La bioequivalenza farmacocinetica fra i due prodotti è stata dimostrata in quanto l'IC del rapporto % dei parametri valutati è rimasto entro l'intervallo di 80.00-125.00%: AUC_{0-last} 95,23% (IC95% 86,60-104,73) e Cmax 92,84% (IC95% 84,36-102,18). La bioequivalenza sul parametro di PD valutato (AUEC_{0-last}-Area Under the Effect Curve della conta dei neutrofili in funzione del tempo) è stata dimostrata: il rapporto fra le medie geometriche delle AUEC_{0-last} era pari circa a 100% (IC95% da 98,67% a 101,75%).

Per quanto riguarda la sicurezza il profilo di Pelmeg® è risultato coerente a quello osservato per l'originatore Neulasta®.

FULPHILA® (MYL 1401H -Mylan)

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco (studio 3001) che ha confrontato il biosimilare Fulphila® con Neulasta® EU in 194 pazienti con ca invasivo della mammella stadio II/III sottoposte a 6 cicli di un regime chemioterapico adiuvante o neo-adiuvante a base di docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamida (TAC); Fulphila® e Neulasta® sono stati somministrati per via SC alla dose di 6 mg in seconda giornata dopo ogni ciclo TAC.

L'obiettivo era di valutare l'equivalenza del biosimilare rispetto all'originatore e come esito primario è stata valutata la durata media della neutropenia grave (DSN) definita come il n. di giorni consecutivi con una neutropenia di grado 4 (conta assoluta di neutrofili < 0,5 x 10⁹/L) durante il 1° ciclo di TAC nella popolazione FAS e PP. L'equivalenza era dimostrata se IC95% della differenza fra le medie di DSN dei due gruppi di trattamento rimaneva entro il margine di +/- 1 giorno.

L'equivalenza fra Fulphila® e Neulasta® è stata dimostrata considerato che nell'analisi PP la differenza delle medie DSN fra i gruppi di trattamento era inferiore a 1 giorno con IC95% che rimanevano all'interno del margine predefinito (Diff. 0.01 [IC95% da -0,285 a 0,298]).

Non è stata osservata nessuna differenza clinicamente rilevante nel profilo di sicurezza di Fulphila® rispetto all'originatore.

2.6 Baricitinib per il trattamento della dermatite atopica e dell'alopecia areata

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha deciso di chiedere al Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici in dermatologia di definire il posto in terapia di baricitinib per entrambe le indicazioni terapeutiche.

ESTENSIONI DI INDICAZIONE ALL'AMBITO PEDIATRICO DI FARMACI GIÀ 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 2.7 dell'ordine del giorno con l'esito di seguito riportato:

2.7 Ceftarolina: estensione pediatrica (0-17 anni)

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 pediatrica (a partire dall'età neonatale) delle indicazioni rimborsate SSN di ceftarolina nel trattamento delle seguenti infezioni in pazienti ospedalizzati:

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI);
- polmonite acquisita in comunità (CAP);

esclusivamente nei casi in cui sia fallito un precedente trattamento antibiotico.

La CRF ritiene che, tenuto conto dello spettro di attività di ceftarolina, l'utilizzo clinico più appropriato sia il trattamento delle infezioni con eziologia documentata o fortemente sospetta da MRSA.

L'antibiotico è collocato nel gruppo di principi attivi "reserve" della Lista AWaRe dell'OMS (<https://aware.essentialmeds.org/list>).

Il farmaco è classificato in classe H OSP; la prescrizione mediante la Scheda di prescrizione cartacea AIFA, [che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN per entrambe le indicazioni terapeutiche (GU n. 127 del 01.06.2023)] è limitata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc individuato dal CIO.

La Commissione propone di:

- eliminare dal PTR la Scheda di valutazione di ceftarolina (Documento PTR n. 202);
- definire a partire dal template AIFA una Scheda di prescrizione cartacea regionale che comprenda sia le indicazioni pediatriche che quelle nell'adulto e che tenga conto delle considerazioni sopra riportate rispetto al ruolo in terapia di questo antibiotico.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ceftarolina è rimborsata SSN per il trattamento delle cSSTI e delle CAP nell'adulto dal 2013 (G.U. n. 195 del 21.08.2023). AIFA al momento della negoziazione aveva definito una Scheda per la prescrizione cartacea per l'indicazione nel trattamento della CAP. Non era, invece, prevista alcuna scheda per la prescrizione per l'indicazione nel trattamento delle cSSTI.

Il farmaco è stato inserito in PTR con Determina n. 1986 del 18.02.2014 e con una Scheda di valutazione (Documento PTR n. 202) che riporta le valutazioni della CRF relativamente al posto in terapia del farmaco.

Nella G.U. n. 127 del 01.06.2023 è riportata la Determina relativa alla rinegoziazione di ceftarolina, con cui AIFA ha:

- negoziato l'estensione pediatrica delle indicazioni approvate dell'antibiotico, a partire dall'età neonatale;
- adottato una nuova Scheda di prescrizione cartacea, che include entrambe le indicazioni negoziate (trattamento delle cSSTI e delle CAP esclusivamente nei casi in cui sia fallito un precedente trattamento antibiotico);
- rinegoziato il prezzo di cessione alle Aziende sanitarie del SSN.

Per quanto riguarda l'estensione dell'uso all'età pediatrica, avvenuta mediante procedura centralizzata, gli studi principali a supporto sono rappresentati da:

- Studio pediatrico P903-26 (N = 11 pazienti). Si tratta di uno studio multicentrico in aperto che aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di ceftarolina fosamil nei neonati e nei bambini piccoli (da 7 a <60 giorni) con sepsi ad insorgenza tardiva;
- Studio pediatrico P903-31 (N =161 bambini con CAP, inclusi 4 con batteriemia da *S. pneumoniae*);
- Studio P903-201 pediatrico di farmacocinetica (dose singola) in 53 bambini dall'età neonatale ai 12 anni.

I **risultati** degli studi mostrano in sintesi che:

- l'esposizione e l'efficacia nei pazienti pediatrici nelle varie fasce di età alla posologia approvata risultano simili a quelle osservate nell'adulto;
- dal punto di vista della sicurezza, non si sono osservate reazioni avverse gravi anche se la popolazione arruolata era comunque limitata. Per tale ragione EMA ha chiesto che venga condotta un'analisi degli eventi avversi specificamente in base alla fascia di età nell'ambito degli PSUR programmati.

2.8 Lenacapavir per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per lenacapavir "in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo", ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

Lenacapavir è classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo) (GU n. 193 del 19.08.2023).

In coerenza con quanto già deciso in precedenza per fostemsavir, antivirale per somministrazione orale che condivide lo stesso setting terapeutico, a lenacapavir non è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività; le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell'innovatività disponibile sul sito dell'Agenzia al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2001921/65_SUNLENCA_scheda-GRADE.pdf

Poiché sulla base dei più recenti dati di letteratura in Italia si stima una prevalenza di pazienti con infezione da HIV-1 con resistenza genotipica ad almeno 3 delle principali classi di farmaci che compongono la ART fino all'1,8% [ARCA Study Group, 2021] ed a livello Europeo l'ultima stima di prevalenza riportata per la MDR a 4 classi di antiretrovirali era pari allo 0,03% [dato del progetto EUREsist 2019] è possibile ritenere che l'uso nella pratica clinica riguardi una minoranza di pazienti attualmente trattati per infezione da HIV-1.

La CRF propone pertanto, in analogia con quanto già deciso per fostemsavir, approvato per l'uso nello stesso setting di pazienti ed inserito in PTR con determina n. 3146 del 15.02.2023, un monitoraggio dell'uso del farmaco su base semestrale o annuale, in modo da valutarne l'andamento prescrittivo e l'uso appropriato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La resistenza agli antivirali comunemente impiegati nei regimi ART per la terapia dell'infezione da HIV-1 ne comporta il fallimento.

La valutazione del pattern delle resistenze viene effettuata mediante:

- test in vitro in grado di individuare mutazioni genomiche associate alla resistenza. Si definisce resistenza genotipica il riscontro di almeno 1 mutazione maggiore associata a resistenza nell'ambito di ciascuna classe di farmaci antiretrovirali utilizzati nella ART (genotypic resistance testing).
- test fenotipici che valutano le concentrazioni plasmatiche di antiretrovirali necessarie per inibire la replicazione di HIV-1. La resistenza fenotipica, si definisce in base alla necessità di aumentare la concentrazione di antiretrovirali per inibire la replicazione virale in vitro.

Indipendentemente dalla modalità con cui avviene la caratterizzazione delle resistenze, a seguito del fallimento della ART per la presenza di resistenze multiple (MDR) nei confronti delle 4 classi principali di farmaci antiretrovirali, i pazienti hanno poche o nessuna opzione di terapia rimanente.

In base ai dati presentati al congresso EACS svoltosi ad ottobre 2021, che si riferiscono ad una coorte di quasi 40.000 pazienti seguiti nell'ambito del progetto EUREsist, nel periodo 2008-2019 (ovvero dalla disponibilità del primo inibitore dell'integrasi ad oggi), la percentuale di pazienti MDR con resistenza a 3 classi principali di farmaci è passata dall'1,68% nel 2000 al 2,7% nel 2004 per poi ridursi allo 0,06% nel 2019; la prevalenza di MDR a 4 classi principali di farmaci è passata dallo 0,15% nel 2010 allo 0,03% nel 2019. [Rossetti B et al. Declining incidence of HIV multidrug resistance in Europe. 18th European AIDS Conference, London, poster BPD1/1, 2021, <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/216>].

Inoltre, in base ai dati del Progetto ARCA, in Italia si stima una prevalenza dell'1,8% per la resistenza genotipica ad almeno 3 delle principali classi di farmaci che compongono la ART [ARCA Study Group, 2021].

Lenacapavir appartiene alla nuova classe degli inibitori del capsido. Il suo meccanismo d'azione consente di interrompere fasi distinte del ciclo di vita virale; in particolare, il farmaco si lega direttamente alle subunità proteiche del capsido, modulando la stabilità e/o il trasporto dei relativi complessi e portando all'inibizione delle fasi essenziali del ciclo di vita virale.

Lenacapavir è disponibile in 2 formulazioni:

- compresse rivestite da 300 mg, in confezione da 5 compresse
- soluzione da 309 mg/ml per uso sottocutaneo, in confezioni da 2 flaconcini da 1,5 ml di soluzione (corrispondenti ciascuno a 463,5 mg di principio attivo) + 2 dispositivi di accesso ai flaconcini + 2 siringhe + 2 aghi.

La posologia autorizzata prevede che la terapia venga iniziata per via orale, mediante l'assunzione di 600 mg (2 compresse insieme) il giorno 1 ed il giorno 2 e 300 mg (1 compressa) al giorno 8, indipendentemente dal cibo, e che venga poi proseguita per via sottocutanea mediante la somministrazione al giorno 15 e,

successivamente, come mantenimento ogni 6 mesi (26 settimane) di 927 mg di lenacapavir (corrispondenti ai 2 flaconcini presenti nella confezione) attraverso due iniezioni in due sedi diverse dell'addome. È ammessa una tolleranza di ± 2 settimane rispetto alla data prevista di somministrazione durante il periodo di mantenimento.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di lenacapavir mediante procedura centralizzata si è basata principalmente sui risultati dello studio CAPELLA [Segal-Maurer S et al. NEJM 2022]

Si tratta di uno studio di fase II/III in aperto, in cui 72 pazienti con età ≥ 12 anni ed infezione da HIV-1 MDR sono stati arruolati in 2 coorti, secondo criteri di arruolamento che tenevano conto della variazione della viremia tra il momento dello screening e l'ingresso nella coorte.

In particolare, nella Coorte 1 (primi 36 pazienti) sono stati arruolati i pazienti che avevano mantenuto una viremia stabile indicativa di fallimento terapeutico al regime ART in corso da ≥ 8 settimane, HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml, storia di trattamenti con molteplici regimi HAART, resistenza documentata ad almeno 2 farmaci antiretrovirali di almeno 3 delle 4 classi principali (NRTI, NNRTI, PI, INSTI) e non più di 2 farmaci antiretrovirali completamente attivi appartenenti alle 4 classi e da utilizzare per costruire un regime soppressivo.

Nella coorte 2 sono stati arruolati per un totale di 36 pazienti:

- i pazienti candidabili ad essere arruolati nella coorte 1 ma che non avevano potuto farne parte per completamento dell'arruolamento della coorte stessa;
- i pazienti che, tra lo screening e la visita per l'assegnazione ad una delle due coorti, avevano avuto una riduzione della viremia $\geq 0,5 \log_{10}$ copie/ml, o presentavano una viremia < 400 copie/ml o entrambi i criteri.

I pazienti della **coorte 1** sono stati randomizzati 2:1 a ricevere lenacapavir (2 compresse da 300 mg al giorno 1 ed al giorno 2, 1 compressa al giorno 8) o placebo, in associazione al regime ART in corso (monoterapia funzionale). Al termine del periodo di monoterapia funzionale (2 settimane) è stata valutata la percentuale di pazienti che aveva ottenuto una riduzione dei livelli di HIV-1 RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ copie/ml (esito primario dello studio).

Successivamente alla valutazione dell'esito primario, tutti i pazienti della coorte 1 hanno ricevuto lenacapavir⁵ in associazione alla ART ottimizzata fino alla settimana 52.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti con una carica virale inferiore a 50 copie/ml e la percentuale di pazienti con una carica virale < 200 copie/ml alla settimana 26, dopo l'inizio del trattamento con lenacapavir sottocutaneo. Sono stati, inoltre, valutati: la variazione della viremia e della conta dei linfociti CD4+ a 26 settimane.

I pazienti della **coorte 2** hanno ricevuto da subito lenacapavir⁶ in add on alla terapia antiretrovirale ottimizzata.

Attualmente sono stati pubblicati in esteso i risultati a 26 settimane dello studio CAPELLA; i risultati a 52 settimane sono disponibili sotto forma di abstract congressuale.

Risultati principali:

Caratteristiche dei pazienti arruolati: le figure 1 e 2, tratte dalla Tabella 1 dello studio CAPELLA riportano una sintesi delle principali caratteristiche demografiche che pazienti arruolati.

⁵ I pazienti che durante la monoterapia funzionale avevano assunto lenacapavir per via orale hanno proseguito il trattamento con la formulazione sottocutanea alla posologia di 927 mg al tempo 0 (giorno 15) e poi ogni 6 mesi; i pazienti randomizzati al placebo durante la fase di monoterapia funzionale hanno iniziato la terapia con la formulazione orale e proseguito con la formulazione sottocutanea, secondo lo stesso schema posologico.

⁶ 600 mg per os (2 compresse insieme) il giorno 1 ed il giorno 2 e 300 mg (1 compressa) al giorno 8, poi 927 mg per via sottocutanea al giorno 15 e, successivamente, come mantenimento ogni 6 mesi.

Figura 1. Caratteristiche demografiche dei pazienti dello studio CAPELLA

Characteristic	Cohort 1		Cohort 2	All Patients (N=72)
	Lenacapavir (N=24)	Placebo (N=12)	Lenacapavir (N=36)	
Median age (range) — yr	55 (24–71)	54 (27–59)	49 (23–78)	52 (23–78)
Female sex — no. (%)	7 (29)	3 (25)	8 (22)	18 (25)
Race — no. (%) [†]				
Black	10 (42)	6 (55)	11 (31)	27 (38)
White	12 (50)	4 (36)	13 (36)	29 (41)
Asian	2 (8)	1 (9)	12 (33)	15 (21)
Data could not be collected	0	1 (9)	0	1 (1)
Hispanic or Latinx ethnic group — no. (%)	6 (25)	4 (36)	5 (14)	15 (21)
Viral load [‡]				
Mean — log ₁₀ copies/ml	3.97±0.92	4.87±0.39	4.06±1.16	4.17±1.03
Median (range) — log ₁₀ copies/ml	4.2 (2.3–5.4)	4.9 (4.3–5.3)	4.5 (1.3–5.7)	4.5 (1.3–5.7)
Patients with >100,000 copies/ml — no. (%)	1 (4)	6 (50)	7 (19)	14 (19)
CD4+ count				
Mean — cells/mm ³	199±166	85±63	258±273	210±224
Median (range) — cells/mm ³	172 (16–827)	85 (6–237)	195 (3–1296)	150 (3–1296)
Distribution — no. (%)				
<50 cells/mm ³	3 (12)	4 (33)	9 (25)	16 (22)
50 to <200 cells/mm ³	13 (54)	7 (58)	10 (28)	30 (42)
200 to <500 cells/mm ³	7 (29)	1 (8)	12 (33)	20 (28)
≥500 cells/mm ³	1 (4)	0	5 (14)	6 (8)

È importante osservare che nella coorte 1 i pazienti randomizzati al braccio placebo avevano una carica virale più elevata ed una conta media dei linfociti CD4+inferiore a quelli del braccio Lenacapavir.

Figura 2. Caratteristiche demografiche dei pazienti dello studio CAPELLA

Characteristic	Cohort 1		Cohort 2	All Patients (N=72)
	Lenacapavir (N=24)	Placebo (N=12)	Lenacapavir (N=36)	
Resistance to ≥2 drugs in major class — no. (%)				
NRTI	23 (96)	12 (100)	36 (100)	71 (99)
NNRTI	22 (92)	12 (100)	36 (100)	70 (97)
Protease inhibitor	20 (83)	8 (67)	30 (83)	58 (81)
INSTI	20 (83)	7 (58)	23 (64)	50 (69)
All 4 major classes	14 (58)	3 (25)	16 (44)	33 (46)
Resistance to entry inhibitor — no./total no. (%)				
Enfuvirtide	2/23 (9)	3/10 (30)	0/25 (0)	5/58 (9)
Fostemsavir	5/23 (22)	5/10 (50)	7/21 (33)	17/54 (31)
Ibalizumab	8/23 (35)	3/10 (30)	6/25 (24)	17/58 (29)
Maraviroc [‡]	19/24 (79)	8/11 (73)	14/26 (54)	41/61 (67)
Composition of optimized background therapy — no. (%)				
NRTI	23 (96)	9 (75)	29 (81)	61 (85)
INSTI [¶]	16 (67)	9 (75)	22 (61)	47 (65)
Protease inhibitor [¶]	12 (50)	9 (75)	24 (67)	45 (62)
NNRTI	6 (25)	4 (33)	14 (39)	24 (33)
Ibalizumab	9 (38)	3 (25)	5 (14)	17 (24)
Maraviroc	2 (8)	4 (33)	4 (11)	10 (14)
Fostemsavir	3 (12)	0	5 (14)	8 (11)
Enfuvirtide	1 (4)	2 (17)	2 (6)	5 (7)

In questo studio oltre il 90% dei pazienti in entrambe le coorti presenta resistenza documentata a NNRTI ed NRTI; rispetto alle altre classi le resistenze sono distribuite in modo più vario; Nel braccio Lenacapavir per il 54% dei pazienti è stato possibile costruire un regime di terapia antivirale ottimizzata (OBT) contenente almeno 2 farmaci pienamente attivi e per il 29% dei pazienti almeno un farmaco attivo; nel braccio placebo tali percentuali risultano invertite e pari, rispettivamente, al 25% ed al 58% dei pazienti.

Percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione dei livelli di HIV-1 RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ copie/ml a 2 settimane (esito primario, valutato nella coorte 1 in monoterapia funzionale al giorno 15): è stata pari all'88% nel braccio lenacapavir ed al 17% dei pazienti nel braccio placebo con una differenza tra i bracci del 71% [95% CI 35-90]. Lenacapavir è risultato statisticamente superiore al placebo.

Esiti secondari (valutati a 26 e 52 settimane nella coorte 1, in corso di regime antivirale ottimizzato):

Percentuale di pazienti con una carica virale inferiore a 50 copie/ml: è risultata pari all'81% a 26 settimane (tutti i pazienti erano in trattamento con Lenacapavir in add on alla terapia antivirale ottimizzata) ed all'83% a 52 settimane.

Percentuale di pazienti con una carica virale <200 copie/ml: è risultata pari all'89% a 26 settimane (tutti i pazienti erano in trattamento con Lenacapavir in add on alla terapia antivirale ottimizzata) ed all'86% a 52 settimane.

Variatione della viremia: è stata paria a una media di $-2,58 \pm 1,04$ copie/ml a 26 settimane.

Variatione della conta dei linfociti CD4+: è stata paria a una media di $+75$ cellule/mm³ a 26 settimane.

Complessivamente 9 pazienti, di cui 4 nella coorte 1 e 5 nella coorte 2, hanno sviluppato una resistenza al lenacapavir; 4 pazienti sono stati ri-soppressi (HIV-1 RNA <50 copie/ml) mantenendo l'uso di lenacapavir.

Sicurezza. Le reazioni al sito di iniezione (principalmente, dolore, rigonfiamento, eritema e formazione di noduli) hanno rappresentato l'evento avverso segnalato con maggior frequenza ed hanno interessato complessivamente il 62% dei pazienti arruolati ad hanno comportato l'interruzione del trattamento in un caso.

2.9 Delafloxacin per il trattamento delle ABSSSI e delle CAP in pazienti adulti

Argomento non discusso: la determina di negoziazione è stata pubblicata nella G.U. n. 191 del 17.08.2023 ma il farmaco non risulta attualmente in commercio.

2.10 Migalastat per il trattamento della malattia di Fabry a partire dai 12 anni di età

Argomento non discusso per mancanza di tempo.

2.11 Relugolix + estradiolo + noretisterone nei sintomi moderato-gravi dei fibromi uterini (nota AIFA 51)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha ritenuto di valutare il farmaco con il supporto degli specialisti ginecologi, al fine di definirne il posto in terapia rispetto agli altri farmaci disponibili per il trattamento dei fibromi uterini secondo la Nota AIFA 51 e in particolare rispetto ad ulipristal. Si concorda, pertanto, di discuterlo nella riunione di novembre, invitando a tal fine un rappresentante degli specialisti ginecologi, di riferimento per la gestione di questa patologia.

FARMACI INNOVATIVI

2.12 Immunoglobuline equine anti-linfociti T umani (hATG)

DECISIONE DELLA CRF

Nell G.U. n. 218 del 18.09.2023 è stata pubblicata la determina relativa alla negoziazione del medicinale Equingam® a base di immunoglobuline equine anti-linfociti T umani (hATG) per l'indicazione "negli adulti e nei bambini di età ≥2 anni per il trattamento dell'anemia aplastica acquisita da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia immunosoppressiva standard in pazienti che non sono idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o per i quali non è disponibile un donatore di HSC idoneo". Il farmaco è stato classificato in classe H OSP, con prescrizione mediante Registro web based AIFA. Per tale indicazione AIFA gli ha riconosciuto l'innovatività sulla base di:

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

Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella Scheda di valutazione dell'innovatività disponibile sul sito di AIFA all'indirizzo:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/14 EQUINGAM scheda innovativita GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/14_EQUINGAM_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

La Commissione Regionale del farmaco tenuto conto.

- dei contenuti della determina di negoziazione di hATG;
- del fatto che il principio attivo stesso era già presente in PTR ed importato come farmaco estero (nome commerciale: Atgam®) per gli utilizzi previsti dalla Legge 648/96, ovvero per la "terapia dell'aplasia midollare acquisita dopo fallimento del trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline)"

ha recepito la decisione di AIFA. La prescrizione mediante il Registro web based sarà consentita agli specialisti delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna afferenti alle seguenti aree cliniche: ematologia ed oncoematologia, sia dell'adulto che di ambito pediatrico.

3.1 Monitoraggio dell'uso ospedaliero degli antibiotici "reserve"

La Segreteria scientifica ha presentato alla Commissione Regionale del Farmaco i risultati del monitoraggio, relativo agli 8 mesi 2023 sull'uso degli antibiotici in Regione Emilia-Romagna, sia in ambito ospedaliero che in ambito territoriale.

Per quanto riguarda l'**ambito ospedaliero**, il monitoraggio si è focalizzato sull'uso dei farmaci con indicazione nel trattamento di infezioni nosocomiali da germi difficili multiresistenti, che sono compresi nella lista di farmaci "reserve" della classificazione AWaRe dell'OMS, per i quali AIFA ha definito schede di prescrizione cartacee o registri (nel caso di cefiderocol) ed ha evidenziato una certa variabilità tra le diverse province nell'utilizzo degli antibiotici monitorati.

La Commissione Regionale del Farmaco ha osservato che tale variabilità è spiegabile con le differenze esistenti nella situazione epidemiologica locale per quanto riguarda le resistenze, particolarmente a livello delle UU.OO. di Terapia Intensiva.

Ha, inoltre, proposto di includere nel prossimo monitoraggio anche la fosfomicina: infatti, i dati del Progetto ALARICO indicano che le batteriemie in pazienti critici ricoverati sarebbero imputabili nel 43% dei casi a ceppi di Gram negativi resistenti ai carbapenemi, che rimangono suscettibili a questo farmaco.

Per quanto riguarda l'**ambito territoriale**, seppur a fronte di diverse iniziative messe in campo ai fini della promozione dell'uso appropriato degli antibiotici al fine di contrastare l'antibioticoresistenza, i consumi complessivi hanno mostrato una iniziale tendenza alla risalita nel 2022 che potrebbe concretizzarsi in modo più evidente appena saranno disponibili i dati relativi ai 12 mesi 2023.

Tale dato è in parte spiegabile con il fatto che il superamento delle restrizioni legate alla pandemia da COVID-19 ed i conseguenti maggiori contatti tra le persone hanno favorito una maggior diffusione delle infezioni, in particolare respiratorie ed una ripresa di alcune infezioni batteriche in particolare in ambito pediatrico (es. scarlattina, faringiti streptococciche) anche in periodi "atipici" dell'anno.

Anche in considerazione di questa situazione epidemiologica ed al fine di garantire un monitoraggio più puntuale, il “pannello” regionale per la valutazione dell’uso degli antibiotici sul territorio è stato arricchito con un indicatore combinato, predisposto per valutare contemporaneamente più aspetti della prescrizione.

4.1 Presentazione della Nota AIFA 101

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la Nota AIFA 101.

La Nota AIFA 101 ha l’obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali (NAO e AVK) nelle indicazioni:

- trattamento domiciliare della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell’Embolia Polmonare (EP) e profilassi delle recidive di TEV nell’adulto e nella popolazione pediatrica;
- prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell’anca o del ginocchio.

La Nota non definisce il posto in terapia delle eparine non frazionate (ENF) e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) il cui utilizzo è quasi esclusivamente limitato alla terapia della fase acuta del TEV in particolare nei pazienti ospedalizzati o con maggiore gravità clinica; questi farmaci vengono citati solo marginalmente quando coinvolti nella gestione domiciliare del TEV.

La nota quindi non riguarda la fase ospedaliera di gestione dell’embolia polmonare e della TVP.

A corredo della Nota 101, al fine della prescrizione dei NAO/AVK nel trattamento domiciliare di TVP – EP e profilassi delle recidive è prevista la compilazione di una Scheda di valutazione e prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti (Allegati 1a e 1b per l’adulto e 1c per bambini ed adolescenti). La Scheda di valutazione e prescrizione è attualmente disponibile in formato cartaceo, nelle more della informatizzazione sul Sistema TS.

La Nota ed i relativi allegati sono disponibili sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-101>

Gli effetti della Nota 101 sono stati sospesi da AIFA fino all’8 gennaio 2024, in attesa dell’adeguamento dei regimi di fornitura dei farmaci interessati⁷.

La CRF ritiene che, in vista dell’implementazione della Nota attesa per il 2024 occorra prevedere che essa rientri tra gli obiettivi formativi delle Aziende Sanitarie, in particolare per quanto riguarda la Medicina Generale.

4.2 Presentazione del Documento di indirizzo dell’AUSL Romagna “Farmaci Biologici nel trattamento di pazienti adulti con Rinosinusite Cronica con Poliposi Nasale (CRSwNP)”

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha preso in esame il Documento di indirizzo “Farmaci Biologici nel trattamento di pazienti adulti con Rinosinusite Cronica con Poliposi Nasale (CRSwNP)” elaborato da un Gruppo di Lavoro dell’AUSL Romagna, ne ha condiviso i contenuti ed ha proposto di riunire un Gruppo di Lavoro regionale che comprenda una rappresentanza degli specialisti coinvolti nella gestione della patologia di tutta la Regione al fine di valutarne l’adozione ed implementazione per l’intera regione.

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

⁷ Una comunicazione in tal senso è stata anticipata da AIFA alle Regioni e la decisione è stata formalizzata con determina DG AIFA n. 394/2023 del 13/10/2023, pubblicata in G.U. il 17/10/2023.