



Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 13 luglio 2023 ore 14:30 – 18:51

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. Giovanni Maria Centenaro, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza.

La Dott.ssa Maria Barbagallo ha partecipato fino alle 18:24, la Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo fino alle 16:34, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 18:00, il Dott. Giovanni Pinelli fino alle 16:04, il Dott. Stefano Tamberi fino alle 18:00 e la Prof.ssa Valeria Tugnoli fino alle 17:56.

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 e la Dott.ssa Elisa Sangiorgi.

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

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

- capitolo 3 **Prontuario Terapeutico Regionale**
- capitolo 4 **Modalità di diffusione delle decisioni della CRF**
- capitolo 5 **Monitoraggio delle raccomandazioni**

La CRF approva e concorda di completare l'aggiornamento del Regolamento nella riunione di settembre.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) AVANZATO CON MUTAZIONI DA INSERZIONE NELL'ESONE 20 ATTIVANTI DEL RECCETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA DELL'EPIDERMIDE (EGFR), DOPO IL FALLIMENTO DELLA IMMUNOTERAPIA E/O CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tepotinib e capmatinib in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei due farmaci ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO, come di seguito riportato.

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

Per il farmaco tepotinib non è stato chiesto il requisito dell'innovatività; per il farmaco capmatinib è stato chiesto, ma non è stato attribuito il requisito di innovatività. Le motivazioni sono riportate nella "Scheda

di valutazione dell'innovatività di capmatinib”, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1874027/62_TABRECTA_scheda+innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: tepotinib e capmatinib in monoterapia

Raccomandazione:

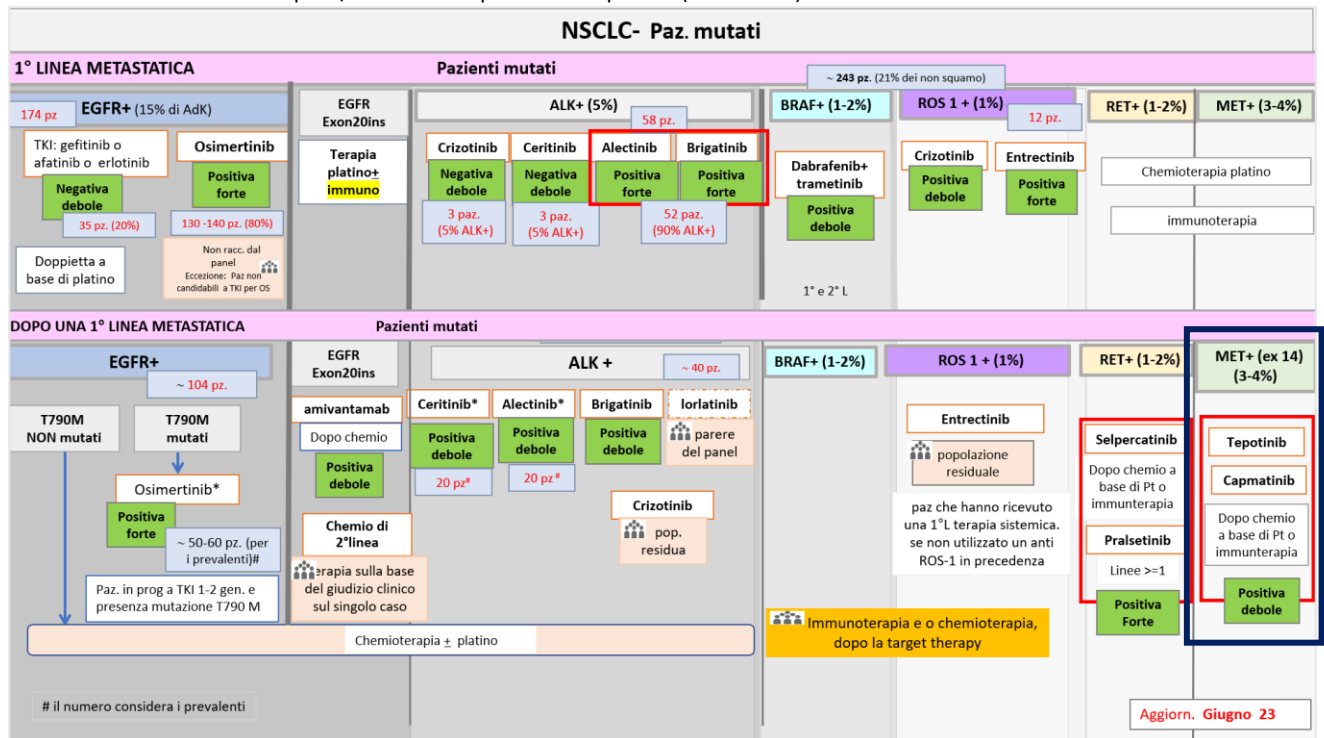
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell’esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, **tepotinib o capmatinib**, dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, **potrebbero essere utilizzati**”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** per tepotinib, **MOLTO BASSA** per capmatinib e di un rapporto benefici/rischi per entrambi i farmaci: **favorevole**.

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, ad entrambi gli inibitori di MET (tepotinib e capmatinib) per l’indicazione del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell’esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, **dopo** precedente trattamento con **immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino**, è stata attribuita una raccomandazione positiva debole, 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. Attualmente non sono presenti differenze di costo fra i due farmaci.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, in presenza di mutazioni. Focus sui farmaci disponibili per il NSCLC con alterazioni genetiche associate a skipping dell’esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino (cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

TUMORE A CELLULE RENALI IN STADIO AVANZATO, 1° LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili dell'associazione di pembrolizumab e lenvatinib per il "trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione dell'associazione in oggetto ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GRFO e l'aggiornamento delle raccomandazioni sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP, lenvatinib in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, internista); la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

All'associazione pembrolizumab-lenvatinib non è stato attribuito il requisito di innovatività. Le motivazioni sono riportate nella relativa Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/31_KEYTRUDA_17056_scheda_innovativita_GRADE.pdf

TUMORE A CELLULE RENALI IN STADIO AVANZATO, 1° LINEA DI TERAPIA- **RISCHIO INTERMEDIO SFAVOREVOLE**

Trattamento: pembrolizumab+lenvatinib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l'associazione **pembrolizumab+lenvatinib** in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

Trattamento: pembrolizumab+axitinib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l'associazione **pembrolizumab+axitinib**, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

Trattamento: Nivolumab+cabozantinib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l'associazione **nivolumab+cabozantinib** in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

Trattamento: Nivolumab+ipilimumab

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia l'associazione di **Nivolumab+Ipilimumab potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

Trattamento: sunitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, **sunitinib** in prima linea di terapia non deve essere utilizzato”.
Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-sfavorevole**.

Trattamento: cabozantinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, **cabozantinib** in prima linea di terapia **Non dovrebbe/Non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.
Raccomandazione **NEGATIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole-incerto**.

Tumore a cellule renali in stadio avanzato, 1°linea di terapia- **Rischio favorevole**

Trattamento: Pembrolizumab+lenvatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, l’associazione **Pembrolizumab+lenvatinib** in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: Pembrolizumab+axitinib

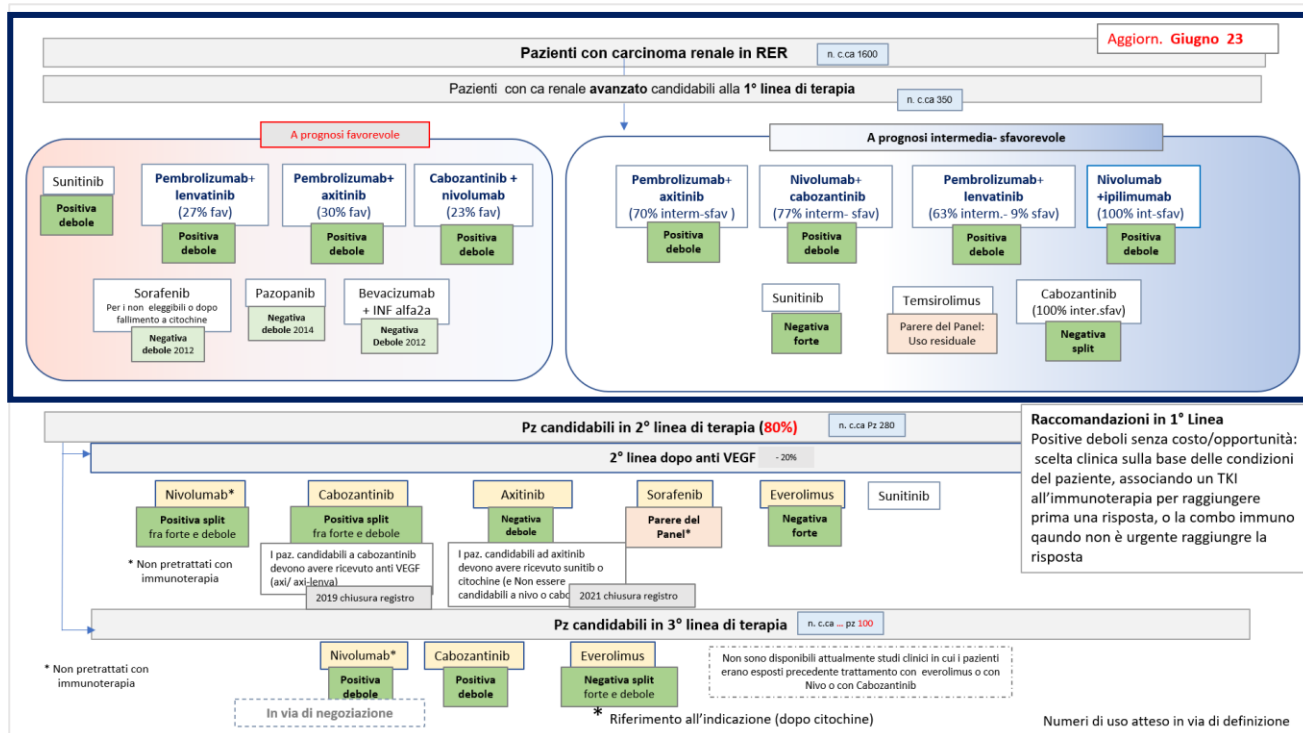
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida favorevole, l’associazione **Pembrolizumab+Axitinib** in prima linea di terapia potrebbe essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: Nivolumab+ cabozantinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida favorevole, l’associazione **nivolumab+cabozantinib** in prima linea di terapia potrebbe essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Le raccomandazioni relative a sunitinib negli scenari a rischio intermedio-sfavorevole ed a rischio favorevole sono state confermate come da precedenti votazioni (vedi Figura 2).

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore a cellule renali avanzato. Focus sui farmaci disponibili per la 1° linea di terapia (cornice blu).



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST) NON RESECABILI O METASTATICI CON MUTAZIONE (PDGFRA-D842V)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per avapritinib in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA-D842V)" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO, come di seguito riportato.

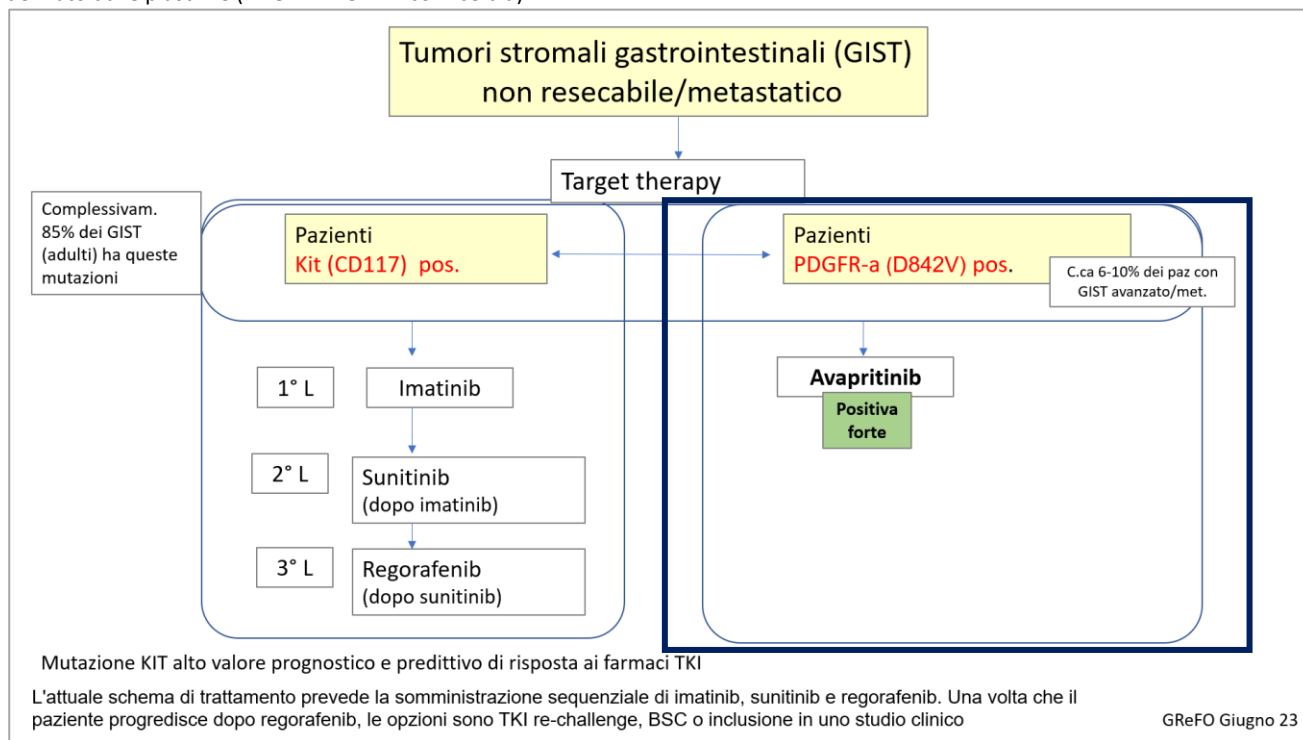
Avapritinib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo), non è prevista la prescrizione attraverso Registro web based AIFA.

Trattamento: avapritinib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA-D842V) il trattamento con **avapritinib deve essere utilizzato**".

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici. Focus sul trattamento nei pazienti con mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA-D842V- cornice blu).



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di daratumumab, in formulazione sottocutanea, “in associazione con pomalidomide e desametasone (Dara-Pd) per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma e lenalidomide, e che erano refrattari alla lenalidomide (setting 1), oppure che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia (setting 2 e 3)” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sull’associazione Dara-Pd nei 3 setting individuati, confermando le precedenti raccomandazioni prodotte per i farmaci disponibili, come di seguito riportato.

Il gruppo di lavoro ha deciso di votare separatamente i 3 diversi setting terapeutici contenuti nell’indicazione.

SETTING 1: MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO (2° STEP) – PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE

Trattamento: Daratumumab¹ (+pomalidomide+desametasone (Dara-Pd)

Raccomandazione:

Il Panel nella valutazione di Daratumumab in associazione a pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo, **refrattari a lenalidomide**, e non refrattari ad un anti-CD38, **dopo almeno una** precedente linea di terapia contenente anche bortezomib, non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva). Ciò ha impedito la formulazione

¹ la nuova indicazione terapeutica è approvata solo per la formulazione sottocute di daratumumab

della raccomandazione, in quanto la votazione eseguita è risultata equamente divisa fra negativa debole e positiva debole. La qualità delle prove di efficacia e sicurezza è stata considerata **BASSA** e il rapporto fra **benefici e rischi incerto**.

Trattamento: isatuximab+carfilzomib+desametasone (IsaKd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, dopo almeno una linea di terapia, **isatuximab** in associazione a **carfilzomib e desametasone** (Isa Kd) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: pomalidomide+bortezomib+desametasone (PomaVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **pomalidomide** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Poma-Vd) **potrebbe essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: daratumumab+bortezomib+desametasone (Dara Vd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Dara Vd) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

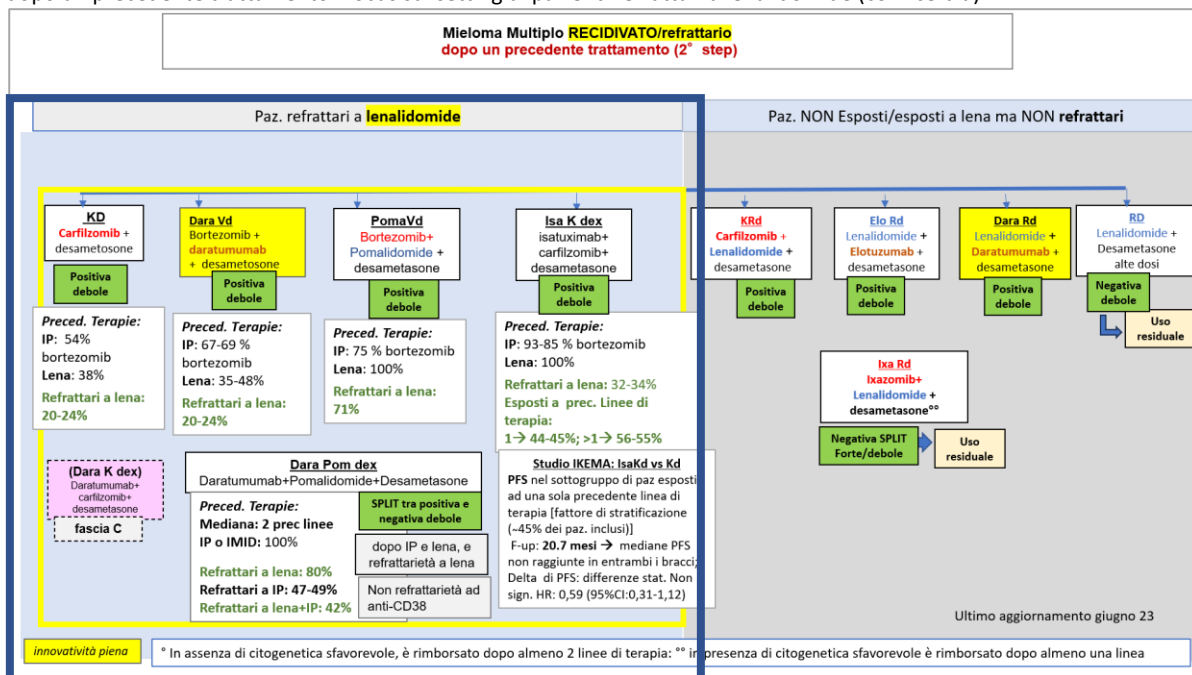
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: carfilzomib+desametasone (Kd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **carfilzomib** in associazione a **desametasone** (Kd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo un precedente trattamento (2° step). Focus sul setting di pazienti refrattari a lenalidomide (cornice blu).



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

**SETTING 2: PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE PRECEDENTI LINEE DI TERAPIA -
COMPREDENTI UN INIBITORE DEL PROTEASOMA E UN IMMUNOMODULATORE (3° STEP)**

Trattamento: Daratumumab² + pomalidomide + desametasone (Dara-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato/refrattario, non refrattari un ad anti-CD38, dopo almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, in progressione durante o dopo l'ultima terapia, **Daratumumab+Pomalidomide+desametasone (Dara-Pd), 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: elotuzumab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato/refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **elotuzumab** in associazione a **pomalidomide e desametasone (Elo- Pd) 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: isatuximab+pomalidomide+desametasone (Isa-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato/refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **isatuximab** in associazione a **pomalidomide e desametasone (Isa- Pd) potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

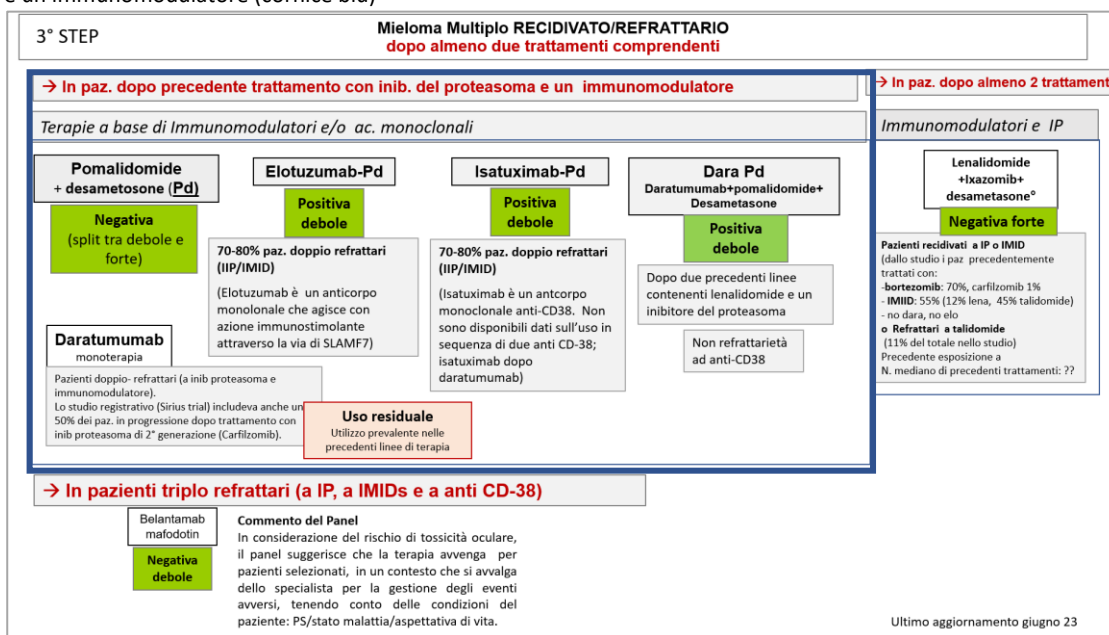
Trattamento: pomalidomide+desametasone (PD)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **pomalidomide** in associazione a **desametasone (PD) non dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

² la nuova indicazione terapeutica è approvata solo per la formulazione sottocute di daratumumab

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti dopo precedente trattamento con inibitore del proteasoma e un immunomodulatore (cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

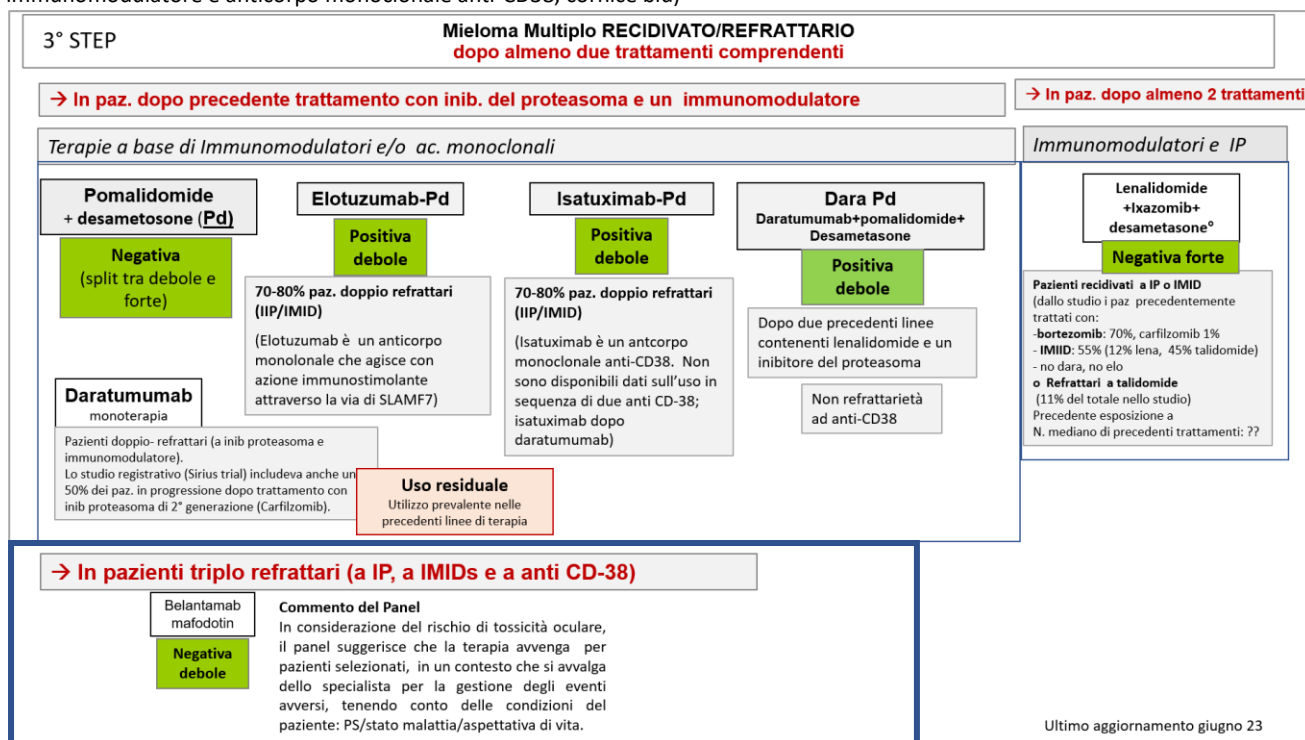
SETTING 3: PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA - PAZIENTI TRIPLO REFRATTARI (3° STEP)

Trattamento: Belantamab mafodotin

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, con refrattarietà all’ultima linea di terapia, **belantamab mafodotin non dovrebbe** essere utilizzato (se non se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).”

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti triplo refrattari (a inibitore del proteasoma, immunomodulatore e anticorpo monoclonale anti-CD38, cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CON CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per asciminib in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Asciminib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, ematologo, internista). Non è prevista la prescrizione attraverso Registro web based AIFA.

Al farmaco non è stato attribuito il requisito di innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1874027/60_SCEMBLIX_scheda+innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: asciminib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+), precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici, **asciminib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: bosutinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici, **bosutinib** NON dovrebbe essere utilizzato (se non se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per azacitidina in formulazione orale per la “terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Azacitidina in formulazione orale è classificata in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, ematologo), la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Ad Azacitidina formulazione orale è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

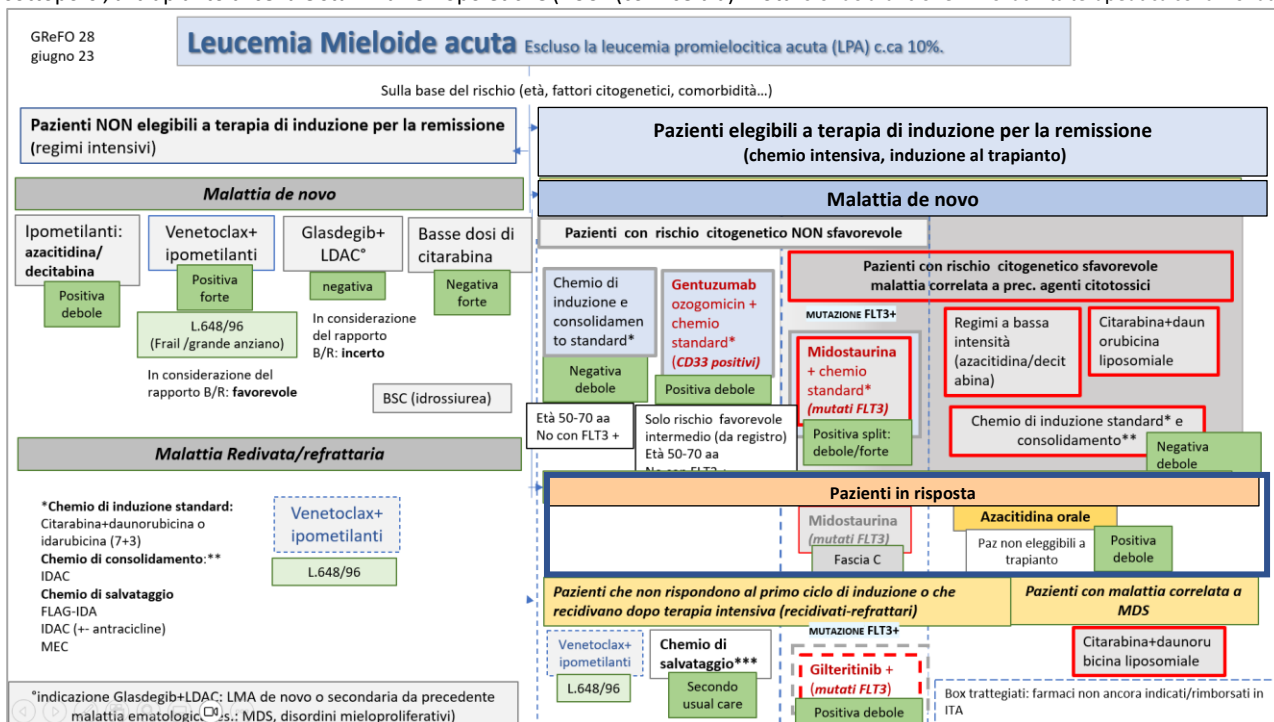
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1874027/39_ONUREG_scheda+innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: azacitidina orale

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell’emocromo (CRi) dopo terapia d’induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), azacitidina orale come terapia di mantenimento potrebbe essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 7. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia mieloide acuta. Focus sulla terapia di mantenimento in pazienti in remissione completa (CR) o in remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRI) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT (cornice blu). Nota: sfondo arancione: innovatività terapeutica condizionata.



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

2.2. Trastuzumab deruxtecan per il trattamento del carcinoma della mammella HER2 + non resecabile o metastatico (innovatività piena)

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 153 del 3 luglio 2023 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità SSN del medicinale a base di trastuzumab deruxtecan per l'indicazione "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione". Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella relativa Scheda di valutazione dell'innovatività, reperibile sul sito di AIFA alla pagina: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/13_ENHERTU_scheda_innovativita_GRADE.pdf. Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il Registro web based in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di trastuzumab deruxtecan in PTR per l'indicazione rimborsata, nelle more della formulazione di raccomandazioni da parte del Panel GREFO.

La CRF ha, inoltre, preso in considerazione la richiesta pervenuta da parte delle Segreterie scientifiche delle Commissioni del Farmaco di Area Vasta riguardo alla possibilità di utilizzo di trastuzumab deruxtecan (TD) per l'indicazione: "trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante", approvata da EMA nel dicembre 2022, attualmente in fase di negoziazione AIFA.

Sulla base delle considerazioni seguenti:

- per l'estensione di indicazioni ai pazienti con cancro della mammella HER2-low non sono disponibili forme di accesso precoce al farmaco (es. programmi di uso terapeutico o uso terapeutico nominale ai sensi del DM 17 settembre 2017);
- a fronte degli importati benefici clinici legati all'uso di TD anche in tale tipologia di pazienti, il Panel GReFO, in accordo con la CRF, aveva presentato richiesta di inserimento temporaneo in L.648/96, nelle more della conclusione del processo di rimborsabilità della nuova indicazione da parte di AIFA. Tale richiesta ha avuto, però, esito negativo (si veda il verbale della riunione della CTS di AIFA del 7-9 giugno 2023): https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1875779/Esiti_APA_CTS_GIUGNO_2023.pdf).

Alla luce di tale decisione la CRF ha dato mandato al Panel GReFO di proporre una eventuale strategia regionale valutando la possibilità di definire eventuali criteri regionali di utilizzo in attesa della rimborsabilità della nuova indicazione.

2.3. Roxadustat nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a malattia renale cronica

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per roxadustat nel trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC) ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Roxadustat è classificato in classe A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: nefrologo, internista, ematologo), PHT. La prescrizione del farmaco deve avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA cartaceo che ne limita la rimborsabilità SSN al trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, naïve alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti.

Poiché roxadustat si pone in alternativa agli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) rispetto ai quali gli studi registrativi ne hanno dimostrato la non inferiorità ed in considerazione del fatto che, essendo gli ESA disponibili da più tempo per l'uso clinico, presentano un profilo beneficio/rischio meglio caratterizzato, la Commissione ha ritenuto di chiedere al Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci nefrologici di definire il posto in terapia di roxadustat rispetto agli ESA prima del suo inserimento effettivo in PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

In base ai dati di letteratura [Minutolo R et al. 2023], circa 1/3 dei pazienti con MRC non in dialisi e l'80% di quelli in dialisi presenta anemia con necessità di terapia con ESA con o senza supplementazione di ferro.

L'anemia associata a MRC è una condizione cronica multifattoriale; i principali fattori che contribuiscono alla sua insorgenza sono rappresentati da una produzione inadeguata di eritropoietina (EPO) e dalla carenza di ferro (assoluta³ e/o funzionale⁴); altri fattori che possono favorire tale quadro clinico sono rappresentati da una ridotta sopravvivenza dei globuli rossi circolanti, da una ridotta risposta del midollo all'EPO e, nelle forme avanzate, dall'iperparatiroidismo secondario che si associa a resistenza agli ESA, la carenza di vitamina B12 e folati (per scarso apporto dietetico), eventuali terapie farmacologiche assunte dal paziente con effetto mielosoppressore (es. ciclofosfamide, micofenolato mofetile) o che inibiscono la produzione di EPO (es. ACE inibitori e ARB) o eventuali comorbilità con effetto sull'eritropoiesi (es. mieloma).

³ Legata a ridotta assunzione e ridotto assorbimento. Il ridotto assorbimento a livello del tratto GI sembra essere strettamente correlato ai livelli aumentati di epcidina, una proteina sintetizzata dal fegato in risposta a diversi fattori tra cui lo stato del ferro corporeo e le citochine infiammatorie. L'epcidina si lega alla ferroportina sulla superficie basolaterale degli enterociti intestinali, inibendo così l'assorbimento del ferro dal lume intestinale.

L'epcidina viene eliminata dai reni. Lo stato infiammatorio associato alla MRC e la ridotta funzione renale contribuiscono all'aumento dei livelli di epcidina nella malattia renale cronica.

⁴ carenza funzionale di ferro: condizione per cui i pazienti con anemia associata a MRC tendono ad avere un miglioramento dei livelli di emoglobina con la somministrazione di ferro esogeno in condizioni in cui le riserve di ferro (ferritina sierica, saturazione della transferrina e colorazione del ferro nel midollo osseo) sono normali. Anche in questo caso, si ritiene che la carenza funzionale sia mediata principalmente da livelli elevati della proteina epcidina che rimuovono dalla circolazione il ferro non legato alla transferrina favorendone il sequestro nei macrofagi.

Attualmente il trattamento dell'anemia nei pazienti con MRC non in dialisi (NDD) e nei pazienti dialisi-dipendenti (DD) include: supplementazione di ferro, trasfusioni di globuli rossi e/o trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA, essenzialmente le epoetine, perlopiù per via s.c.).

L'obiettivo è correggere l'anemia riportando i livelli di Hb del paziente in un range di 11-12 g/dl⁵.

Roxadustat è il primo farmaco con effetto inibitore sulla prolil-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia (HIF-PHI); la sua somministrazione è per via orale.

L'attività degli enzimi HIF-PH controlla i livelli intracellulari del fattore inducibile da ipossia (HIF), un fattore di trascrizione che regola l'espressione dei geni coinvolti nell'eritropoiesi. L'attivazione della via dell'HIF è importante nella risposta adattativa all'ipossia per aumentare la produzione di eritrociti.

Mediante l'inibizione reversibile di HIF-PH, roxadustat stimola la risposta eritropoietica che include l'aumento dei livelli di EPO endogena, la regolazione delle proteine di trasporto del ferro e la riduzione dell'epcidina (una proteina di regolazione della mobilizzazione del ferro, che risulta aumentata durante l'infiammazione nella MRC); aumenta di conseguenza la biodisponibilità del ferro, la produzione di Hb e la massa di eritrociti. Secondo quanto riportato in RCP, la posologia iniziale di roxadustat nei pazienti non attualmente in trattamento con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA) è di 70 mg x3 volte/settimana se il peso è < 100 kg o di 100 mg x3 volte/settimana, se il peso è ≥ 100 kg.

La dose di mantenimento è compresa tra 20 mg e 400 mg x3 volte/settimana. I livelli di Hb devono essere monitorati ogni 2 settimane fino al raggiungimento e alla stabilizzazione del livello desiderato, compreso nell'intervallo di 10-12 g/dL, e successivamente ogni 4 settimane, o come clinicamente indicato.

Sempre secondo quanto riportato in RCP, il passaggio da un ESA a roxadustat in pazienti dializzati e stabili grazie al trattamento con un ESA deve essere presa in considerazione solo in presenza di un valido motivo clinico; il passaggio da un ESA a roxadustat in pazienti non in dialisi stabili grazie al trattamento con un ESA non è stata studiata.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione, mediante procedura centralizzata EMA, di roxadustat si è basata essenzialmente sui risultati di 8 RCT di fase III multicentrici, condotti in pazienti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC) in stadio 3-5, di cui 4 [studi ALPS (Shutov E et al. 2021), ANDES (Coyne DW et al. 2021), OLYMPUS (Fishbane S et al. 2021) e DOLOMITES (Barratt J et al. 2021)] hanno arruolato pazienti in terapia conservativa e 4 [studi PYRENEES (Csiky B et al. 2021), SIERRAS (Charytan C et al. 2021), HIMALAYAS (Provenzano R et al. 2021) e ROCKIES (Fishbane S et al. 2022)] pazienti in dialisi.

Gli studi hanno avuto una durata di 52 o 104 settimane.

Dei 4 RCT condotti in pazienti in terapia conservativa, 3 (studi ALPS, ANDES e OLYMPUS) hanno utilizzato il placebo come comparator, mentre il 4° (studio DOLOMITES) un ESA (darbepoetina alfa).

Nei 4 RCT condotti in pazienti dializzati il comparator era rappresentato da un ESA (epoetina alfa o darbepoetina alfa).

Gli RCT che hanno confrontato roxadustat con ESA avevano l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del farmaco rispetto al comparator.

⁵ In base ai dati disponibili (studi CHOIR e TREAT) l'uso di ESA per raggiungere target di Hb da 12,5 a 14,0 g/dL si è associato ad un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di ictus fatali e non fatali e di eventi tromboembolici rispetto a target inferiori di Hb [Unger et al., 2010; Weiner & Miskulin, 2010].

Ai fini della approvazione, EMA ha considerato in particolare i seguenti esiti:

- percentuale di pazienti “responder”⁶ a 2 visite consecutive, a distanza di almeno 5 giorni nelle prime 24 settimane di trattamento, senza la necessità di terapia di salvataggio (esito primario ai fini della registrazione EMA ed esito primario in tutti gli studi condotti nei pazienti in terapia conservativa e nello studio HIMALAYAS);
- percentuale di pazienti “in risposta”⁷ nelle settimane 28-36 senza ricorso alla terapia di salvataggio nelle 6 settimane precedenti e durante le 8 settimane della finestra di osservazione (esito secondario degli studi PYRENEES e SIERRAS, non valutato negli altri RCT);
- variazione vs baseline dei livelli di Hb nelle settimane 28-36, senza ricorso alla terapia di salvataggio nelle 6 settimane precedenti e durante le 8 settimane della finestra di osservazione (esito primario EMA degli studi PYRENEES e ROCKIES; esito secondario degli studi ALPS, ANDES, DOLOMITES e SIERRAS; non valutato in OLYMPUS ed HIMALAYAS).

Le Tabelle 1 e 2 sintetizzano le caratteristiche principali degli studi registrativi di roxadustat:

Tabella 1. RCT condotti in pazienti in terapia conservativa

Studio	ALPS	ANDES	OLYMPUS	DOLOMITES
Setting: correzione dell’anemia, pazienti ESA-naïve				
Comparator:	placebo	placebo	placebo	darbepoetina alfa
N. pazienti randomizzati	594 (2:1)	916 (2:1)	2.760 (1:1)	616 (1:1)
Hb target –correzione	≥11 g/dl e ≥1 g/dl vs baseline		11 ± 1 g/dl	≥11 g/dl e ≥1 g/dl vs baseline
Hb target - mantenimento	10 – 12 g/dl			
Durata	52 settimane	52 settimane	52 settimane	104 settimane
Era consentita la supplementazione di ferro (os, o ev) se riscontrato uno stato di carenza marziale, definito come: livelli di ferritina <100 ng/mL o TSAT <20%				
La terapia di salvataggio era rappresentata dalla trasfusione di emazie + somministrazione di un ESA ⁶				

⁶ I criteri di “risposta erano così definiti: raggiungimento di livelli di Hb≥11 g/dl e incremento dei livelli di Hb vs baseline ≥ 1 g/dl nei pazienti con Hb al baseline > 8 g/dl o incremento dei livelli di Hb ≥ 2 g/dl nei pazienti con Hb al baseline ≤ 8 g/dl

⁷ I pazienti erano definiti “in risposta” se i livelli di Hb rientravano nel target del periodo di mantenimento (10-12 g/dl)

Tabella 2. RCT condotti in pazienti in dialisi

Studio	PYRENEES	SIERRAS	HIMALAYAS	ROCKIES
Setting:	switch da ESA (mantenimento)		correzione dell'anemia	switch da ESA (mantenimento) + correzione dell'anemia
Comparator:	epoetina alfa / darbepoetina alfa	epoetina alfa	epoetina alfa	epoetina alfa
N. (randomizz.):	834 (1:1)	740 (1:1)	1.039 (1:1)	2.101 (1:1)
Hb target - periodo di mantenimento	10 – 12 g/dl			
Durata	104 settimane	52 settimane	52 settimane	52 settimane
Era consentita la supplementazione di ferro (os, o ev) se riscontrato uno stato di carenza marziale, definito come: livelli di ferritina <100 ng/mL o TSAT <20%				
La terapia di salvataggio era rappresentata dalla trasfusione di emazie + somministrazione di un ESA ⁸				

⁸ Criteri per iniziare le terapie di salvataggio:

- Trasfusione di emazie:
 - pazienti che necessitavano di una rapida correzione dell'anemia a causa di emorragia acuta o grave,
 - pazienti che presentavano sintomi da moderati a gravi di anemia (ad es. dispnea a riposo o sotto sforzo lieve)
 - se lo sperimentatore riteneva che fosse una necessità medica
- ESA: pazienti che soddisfacevano tutti i seguenti criteri:
 - Il livello di Hb non aveva avuto un incremento sufficiente dopo almeno 2 aumenti della dose del farmaco o alla somministrazione della dose massima di farmaco
 - Hb inferiore al valore target previsto dallo studio: < 8 g/dL (per gli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con placebo), < 8,5 g/dL (per gli studi PYRENEES e HIMALAYAS) o < 9 g/dL (per gli studi DOLOMITES, SIERRA e OLYMPUS) su 2 misurazioni consecutive
 - secondo giudizio clinico la mancata risposta/la riduzione rapida dei livelli di Hb non dipendeva da carenza di ferro o sanguinamento
 - l'obiettivo era la riduzione del rischio di alloimmunizzazione nei pazienti idonei al trapianto e/o la riduzione di altri rischi correlati alla trasfusione di globuli rossi
 - Il salvataggio con ESA era limitato a un massimo di 4 settimane (2 cicli negli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con placebo, 1 ciclo negli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con ESA e 1 ciclo negli studi nei pazienti in dialisi)
- Ferro ev (secondo lo standard di cura locale o ad una dose massima di 250 mg una volta al giorno) negli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con placebo:
 - l'Hb non aveva avuto un incremento adeguato dopo almeno 2 aumenti della dose o alla dose massima (in base al peso corporeo) del farmaco in studio durante l'assunzione di ferro per via orale (tutti gli studi tranne lo studio OLYMPUS)
 - il paziente non rispondeva o non tollerava il ferro per via orale, i livelli di Hb erano < 8,5 g/dL e la ferritina era < 100 ng/mL o i livelli di TSAT erano < 20% (tutti gli studi)

La necessità di un terzo ciclo di terapia di salvataggio comportava l'interruzione del trattamento.

Risultati principali

Le tabelle 3 e 4 sintetizzano, rispettivamente, i risultati dei principali studi registrativi condotti nei pazienti in terapia conservativa e nei pazienti in dialisi:

Tabella 3. Risultati principali degli studi condotti in pazienti in terapia conservativa. In rosso i risultati statisticamente significativi

	studi verso placebo			studio vs ESA
Esito:	ALPS N=594 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 251 mg	ANDES N=922 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 251 mg	OLYMPUS N=2.781 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 207,6 mg	DOLOMITES N=616 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 223,2 mg
% pazienti responder nelle prime 24 settimane senza terapia di salvataggio	1°: R vs P: 79,2% vs 9,9% OR (R vs P) 34,7 [95% CI 20,5-58,9]	1°: R vs P: 86,0% vs 6,6% OR (R vs P) 77,6 [95% CI 44,7-134,5]	2°: R vs P: 77% vs 8,5% RR (R vs P) 9,1 [7,6-10,9]	1° R vs DARBE: 89,5% vs 78% (analisi PP, n=559 pazienti) Δ R vs P: 11,5 [95% CI 5,7-17,4] Margine di non inferiorità: -15%
% pazienti in "risposta" nelle settimane 28-36 senza terapia di salvataggio	Non valutato	Non valutato	Non valutato	Non valutato
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-36, senza terapia di salvataggio	2°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 1,6 [95% CI 1,4-1,8]	2°: R vs P: 2,02 vs 0,20 Δ R vs P: 1,88 [95% CI 1,73-2,04]	Non valutato	2°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 0,015 [95% CI da -0,131 a +0,162] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52	2°: R vs P: 1,99 vs 0,30 Δ R vs P: 1,69 [95% CI 1,52-1,86]	1°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 1,95 [95% CI 1,74-1,97]	1°: R vs P: +1,75 vs +0,40 Δ R vs P: 1,25 [95% CI 1,27-1,43]	Non valutato
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con hsCRP* > ULN	Non valutato	2°: R vs P: 2,02 vs 0,18 Δ assol.: 1,90 [95% CI 1,66-2,14]	2°: R vs P: +1,75 vs +0,72 Δ assol.: 1,13 [95% CI 0,91-1,35]	NS (analisi per sottogruppi, 37% dei pz arruolati)

*hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein. Su fondo giallo gli esiti principali valutati da EMA ai fini registrativi

R = roxadustat P = placebo NS = non statisticamente significativo OR = odds ratio RR = rate ratio

n.r. = non riportato ULN = upper limit of normal

La superiorità di roxadustat rispetto al placebo è stata dimostrata in tutti gli studi; la differenza assoluta in termini di risposta è stata pari a 1,7-1,9 g/dl di Hb circa. Anche per quanto riguarda la percentuale di pazienti responder la superiorità di roxadustat rispetto al placebo è stata dimostrata, con una differenza assoluta tra i bracci pari a circa +70%.

Nello studio di confronto con darbepoetina alfa, roxadustat è risultato non inferiore sia in termini di pazienti responder che di variazione dei livelli di Hb; lo studio non era potenziato per valutare la superiorità di roxadustat rispetto al comparator.

Tabella 4. Risultati principali degli studi condotti in pazienti in dialisi. In rosso i risultati statisticamente significativi.

Esito:	PYRENEES N=836 adulti in dialisi (switch) Dose media a settimana di R: 252,3 mg	SIERRAS N=741 adulti in dialisi (switch) Dose media a settimana di R: n.d.	HIMALAYAS N=1.043 adulti in dialisi (naïve) Dose media a settimana di R: n.d.	ROCKIES N=2.106 adulti in dialisi (naïve + switch) Dose media settimanale di R: 280,6 mg
% pazienti responder nelle prime 24 settimane senza terapia di salvataggio	Non valutato	Non valutato	1°: R vs EPO α : 88,2% vs 84,4% Δ R vs EPO α : 3,5% [95% CI da -0,7 a +7,7] Margine di non inferiorità: -15%	Non valutato
% pazienti in "risposta" nelle settimane 28-36 senza terapia di salvataggio	2°: R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 84,2% vs 82,4% Δ R vs ESA: 2,3% [95% CI -2,9 a +7,6] Margine di non inferiorità: -15%	2°: R vs EPO α : 64,1% vs 60,8% Δ R vs EPO α : +2,7% [95% CI da -4,3 a +9,7] Margine di non inferiorità: -15%	Non valutato	Non valutato
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-36, senza terapia di salvataggio	1°: R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 0,43 vs 0,19 Δ R vs ESA: 0,24 [95% CI 0,13-0,34] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	2°: R vs EPO α : 0,63 vs 0,09 Δ R vs EPO α : 0,55 [95% CI 0,40-0,69] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	Non valutato	2° R vs EPO α (analisi ITT): 0,88 vs 0,74 Δ R vs EPO α : 0,14 [95% CI 0,03-0,25] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52	1° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 0,36 vs 0,19 Δ R vs ESA: +0,17 [95% CI 0,08-0,26] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	1°: R vs EPO α (analisi ITT): +0,39 vs -0,09 Δ R vs EPO α : +0,48 [95% CI 0,37-0,59] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	1°: R vs EPO α (analisi ITT): +2,6 vs +2,4 Δ R vs EPO α : +0,18 [95% CI 0,08-0,29] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	1° R vs EPO α (analisi ITT): 0,77 vs 0,68 Δ R vs EPO α : 0,09 [95% CI 0,01-0,18] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con hsCRP* > ULN	Non valutato	Non valutato	Non valutato	2° R vs EPO α (analisi ITT, 30% circa dei randomizzati): [§] -0,80 vs 0,59 Δ R vs EPO α : 0,20 [95% CI 0,04-0,36] Raggiunta la non inferiorità e la superiorità

*hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein. Su fondo giallo gli esiti principali valutati da EMA ai fini regolatori

R = roxadustat EPO α = epoetina alfa NS = non statisticamente significativo OR = odds ratio RR = rate ratio PP= per protocol
ITT= intention to treat

La non inferiorità di roxadustat rispetto alle epoetine è stata dimostrata in tutti i 4 studi condotti nei pazienti dializzati.

Sicurezza. Negli studi clinici inclusi nel programma regolatorio di roxadustat è stato valutato con particolare attenzione il rischio di eventi cardiovascolari, anche tenuto conto del meccanismo d'azione peculiare del farmaco che si basa sull'induzione di una risposta cellulare simile a quella osservabile in condizioni di ipossia. Nel periodo di osservazione (massimo 104 settimane) non sono emersi segnali che possano indicare un possibile aumento del rischio, tuttavia, va considerato che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve se paragonata all'impiego clinico del farmaco.

Non è noto, inoltre, se la produzione di fattori di crescita associata alla condizione di ipossia possa favorire sul lungo termine un aumento del rischio di neoplasie.

2.4. Bimekizumab nel trattamento della Psoriasi a placche: aggiornamento del DocPTR n. 94**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole

- all'inclusione in PTR di bimekizumab per il "trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica". Il farmaco è rimborsato in classe H/RRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (dermatologi) con Scheda di prescrizione cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (GU 268 del 16 novembre 2022);
- all'aggiornamento del Doc. PTR n. 94: Trattamento sistemico della Psoriasi a placche per quanto riguarda la Raccomandazione n. 5 relativa ai criteri di scelta fra i biologici disponibili.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il GdL sui farmaci biologici per il trattamento della Psoriasi a placche ha aggiornato la seguente Raccomandazione

Quesito 5

**Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici?
Quali i dati di sicurezza?**

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere gli anti-TNF α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare), **gli anti IL-12/23** (ustekinumab), **gli anti IL-17** (secukinumab, ixekizumab, brodalumab e bimekizumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab), i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a csDMARDs.

Il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci:

- ♦ **un anti-TNF α dovrebbe essere la scelta privilegiata al fallimento di un cDMARD;**
- ♦ un inibitore dell'interleuchina o del suo recettore possa essere considerato in presenza di specifiche condizioni cliniche (malattia, che a giudizio clinico, sia valutata come particolarmente grave o instabile o che presenti localizzazioni a forte impatto negativo sulla qualità della vita);
- ♦ **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori) **e 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.**

Il gruppo di lavoro ritiene infine che, nelle seguenti condizioni, siano da considerare preferenzialmente:

- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn o colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab in presenza di manifestazioni articolari;
- adalimumab in presenza di idrosadenite;
- certolizumab in caso di gravidanza o programmazione di gravidanza;
- gli anti IL-17, IL-12/23, IL-23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

2.5. Anifrolumab nel LES: Documento di indirizzo regionale sui farmaci per il trattamento del Lupus eritematoso sistemico.

DECISIONE DELLA CRF

Anifrolumab è stato valutato nella riunione della CRF del 18 maggio us ed inserito in PTR con Determina n. 16298 del 26.07.2023, in attesa della definizione del posto in terapia rispetto a belimumab da parte del Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia (vedi verbale della riunione della CRF del 18.05.2023).

La Commissione Regionale del Farmaco sulla base delle considerazioni espresse dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia approva il “Documento di indirizzo regionale sui farmaci anifrolumab e belimumab per il trattamento del LES”. Il Documento di indirizzo sostituisce il “Documento PTR n. 185 relativo a Belimumab”, che viene, di conseguenza, eliminato dal PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ritiene che nonostante il differente meccanismo di azione non sia attualmente possibile stabilire in modo conclusivo la superiorità di un farmaco rispetto all’altro nell’uso prevalente e che quindi Belimumab (SC e EV) ed Anifrolumab (EV) dovrebbero essere riservati a pazienti con LES che presentano un inadeguato controllo della malattia, definito da:

- SLEDAI-2K ≥ 10 (per ANIFROLUMAB ≥ 6 - con punteggio ≥ 4 per gli elementi clinici) oppure
- frequenti riacutizzazioni oppure
- elevata attività di malattia in presenza di anticorpi anti-dsDNA positivi e ridotti livelli di C3 o C4

nonostante una prima linea di trattamento con antimalarico + cortisone, per almeno 3 mesi e incapacità di ridurre il cortisonico ad una dose giornaliera accettabile \pm immunosoppressore, sulla base del giudizio clinico valutato caso per caso.

A parità di valore clinico delle alternative terapeutiche disponibili la prescrizione dovrà tenere conto dell’uso ottimale delle risorse e considerare l’opzione più vantaggiosa per il sistema sanitario regionale.

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Reumatologie autorizzate dalla Regione ed è vincolata alla compilazione delle rispettive schede informatizzate AIFA.

Rispetto alla possibilità di trattamento di pazienti che presentano anche una componente renale (non prevalente) nel contesto sistemico della malattia, la CRF precisa che Anifrolumab attualmente non ha tale indicazione registrata.

2.6. Nuovi farmaci per il trattamento della dermatite atopica grave. Documento di indirizzo regionale e inserimento in PTR di upadacitinib ed abrocitinib per la stessa indicazione

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco:

- valutate le prove di efficacia e sicurezza esprime parere favorevole all’inserimento in PTR di:
 - upadacitinib per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica e
 - abrocitinib nel trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti candidati alla terapia sistemica (GU 22 del 17 gennaio 2023).

Entrambi i farmaci sono rimborsati in classe H/RNRL (GU 22 del 27 gennaio 2023) su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (dermatologi) con Scheda AIFA di prescrizione cartacea (GU 99 del 28 aprile 2023). Sono disponibili e rimborsabili in formulazione orale: upadacitinib in compresse rivestite da 15 mg e abrocitinib in compresse rivestite da 50 mg e 100 mg.

approva il Documento di indirizzo regionale “I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica - Anticorpi monoclonali e JAK inibitori”, elaborato dal Gruppo di lavoro sui farmaci in dermatologia su mandato della CRF (vedi verbale della riunione della CRF del 17 novembre 2022).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Raccomandazioni nei pazienti adulti con DA grave

Scelta fra Dupilumab e Tralokinumab

Sulla base:

- dei risultati degli studi registrativi e delle criticità rilevate negli studi stessi,
- delle decisioni di AIFA sulla rimborsabilità e sulle limitazioni definite dagli strumenti prescrittivi (registro/scheda di prescrizione),

premessato che:

la scelta di iniziare il trattamento con un anticorpo monoclonale in un paziente con DA, deve obbligatoriamente rispettare i seguenti criteri:

- attività di malattia grave (EASI \geq 24),
- essere candidati alla terapia sistemica,
- inefficacia di un precedente trattamento con ciclosporina eseguito alle dosi adeguate per almeno 3 mesi,
- controindicazione clinica o non tollerabilità alla ciclosporina

poiché non esistono studi di confronto diretto fra i due anticorpi monoclonali, non sono attualmente disponibili dati solidi che consentano di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto all'altro nell'uso prevalente dell'adulto.

Tenuto conto delle caratteristiche fenotipiche del paziente e del profilo di tossicità/tollerabilità di ognuno dei due farmaci,

il GdL esprime le seguenti considerazioni:

dupilumab

dovrebbe essere considerato preferenzialmente in presenza di:

- altre co-morbilità infiammatorie di tipo 2 (asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale, esofagite eosinofila^o) per le quali il farmaco è rimborsato SSN;

tralokinumab (obbligatoriamente associato a corticosteroidi topici)

dovrebbe essere considerato preferenzialmente in presenza di:

- prevalente interessamento cutaneo,
- anamnesi dettagliata di congiuntivite grave pregressa o in atto.

^o il farmaco è attualmente in negoziazione AIFA per cui questa raccomandazione sarà applicabile quando/se dupilumab sarà rimborsato SSN.

Scelta fra Upadacitinib e Abrocitinib

Sulla base:

- dei risultati degli studi registrativi e delle criticità rilevate negli studi stessi,
- delle limitazioni d'uso decise da EMA in seguito alla procedura di revisione dei dati di sicurezza recentemente conclusa sui JAKi,
- del recente recepimento di tali limitazioni da parte di AIFA,
- dei criteri di rimborsabilità decisi da AIFA e definiti nella Scheda di prescrizione,

premessato che:

la scelta di iniziare il trattamento con un JAKi in un paziente con DA, deve obbligatoriamente rispettare i seguenti criteri:

- età \geq 18 anni,
- attività di malattia grave (EASI \geq 24),
- essere candidati alla terapia sistemica,

- utilizzo dei dosaggi più bassi dei due farmaci (le dosi rimborsate per abrocitinib sono 50 mg e 100 mg una volta al giorno e per upadacitinib 15 mg una volta al giorno),
- **in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA** (età pari o superiore a 65 anni; a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, come infarto del miocardio o ictus; fumatori o ex-fumatori di lunga durata; maggior rischio di cancro):
 - in caso di fallimento⁹ del trattamento con ciclosporina.
- **in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA:**
 - unicamente al fallimento⁵ di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e dupilumab o tralokinumab) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore

e considerato che:

- le casistiche rappresentate negli studi registrativi sono molto simili,
- non sono disponibili studi di confronto diretto fra i due JAKi,
- gli studi di efficacia e sicurezza hanno avuto una durata breve in rapporto alla potenziale durata del trattamento,
- l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata,

il GdL ritiene che:

non è attualmente possibile trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un JAKi rispetto all'altro nell'uso prevalente e per le dosi attualmente rimborsate.

Scelta fra un anticorpo monoclonale (dupilumab, tralokinumab) e un JAKi (upadacitinib e abrocitinib) nella popolazione adulta

Nella scelta della strategia terapeutica nei pazienti con dermatite atopica grave candidati alla terapia sistemica che hanno fallito un trattamento con ciclosporina o presentino intolleranza o controindicazioni a tale farmaco:

il GdL ritiene che si debba prestare particolare attenzione:

- alla individuazione delle comorbidità o degli stili di vita che possono rappresentare un fattore di rischio per eventi avversi¹⁰, al fine di ridurre al minimo i rischi di tossicità della terapia con particolare riferimento ai fattori di rischio che limitano l'uso dei JAKi (secondo quanto stabilito dai criteri EMA);
- alla coesistenza di altre patologie infiammatorie croniche, anche non atopiche, candidate al o in trattamento sistemico con un anticorpo monoclonale inibitore dell'IL-4/IL-13 o un JAKi, al fine di individuare il trattamento che possa essere più appropriato per quello specifico paziente anche rispetto alle sue comorbidità. Per favorire tale processo dovrebbero essere istituiti percorsi diagnostico terapeutici finalizzati alla presa in carico dei pazienti;
- al rischio di interazioni farmacologiche che possano determinare una aumentata probabilità di eventi avversi. Ad esempio, interazione fra estroprogestinici e JAKi rispetto al potenziale aumento del rischio tromboembolico;
- a concordare la scelta terapeutica col paziente dopo averlo adeguatamente informato.

⁹ il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

¹⁰ La LG EULAR 2022 sulla Artrite Reumatoide (Smolen JS 2023) riporta gli eventi clinici da considerare:

- Età > 65 anni
- Storia di fumo attivo o pregresso,
- Altri fattori di rischio CV (diabete, obesità, ipertensione)
- Altri fattori di rischio per neoplasie (neoplasia presente o pregressa storia neoplastica escluse le neoplasie cutanee NON melanoma trattate con successo)
- Fattori di rischio per eventi tromboembolici (storia di IMA, scompenso cardiaco, neoplasia, disordini coagulativi ereditari o pregresse trombosi, terapia con contraccettivi orali combinati o TOS, interventi di chirurgia maggiore o necessità di immobilizzazione).

Inoltre, il GdL ritiene, in coerenza con gli altri documenti regionali, che:

nella scelta della strategia terapeutica, avendo la disponibilità di tutti i farmaci rimborsati, **per garantire la sostenibilità e l'efficienza del sistema**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche,

si dovrebbero comunque privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità.

Nell'ambito di tale valutazione dovrebbero anche essere considerati gli esami di laboratorio previsti per l'inizio del trattamento e per la sua prosecuzione.

2.7. Vericiguat per il trattamento della insufficienza cardiaca sintomatica con ridotta frazione di eiezione **DECISIONE DELLA CRF**

Vericiguat ha ottenuto la rimborsabilità SSN per l'indicazione nel "trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione, in add on ad una terapia ottimale¹¹ seguita in maniera costante per almeno 3 mesi in pazienti adulti che si trovino in una condizione clinica di "worsening"¹². Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, geriatra, internista), PHT e la sua prescrizione deve avvenire mediante il relativo Piano terapeutico web based AIFA, in accordo con i criteri di eleggibilità in esso definiti (GU n. 146 del 24.06.2023).

Data l'ampia e non conclusiva discussione seguita alla presentazione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per vericiguat, la Commissione Regionale del Farmaco ha ritenuto opportuno mantenere l'argomento in approfondimento. La valutazione ai fini dell'inserimento in PTR del farmaco verrà completata nella riunione di settembre p.v.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il decorso clinico per i pazienti con insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione è variabile, con periodi di stabilità intervallati da episodi acuti di scompenso clinico con aumento dei sintomi come dispnea, affaticamento ed edema. Questi eventi si traducono in un peggioramento della prognosi a lungo termine poiché aumenta il rischio di nuovi episodi di scompenso, la qualità della vita peggiora e, sul lungo termine, ad ogni nuovo episodio segue un recupero meno completo.

Nelle Linee Guida ESC 2021 è raccomandata l'introduzione nella terapia farmacologica dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione ridotta delle principali classi di farmaci che hanno dimostrato, in base alle prove di efficacia disponibili, un beneficio in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità: beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici antialdosteronici, ARNI e SGLT2 inibitori¹³.

La terapia di combinazione tra i farmaci appartenenti a tali classi deve tenere conto della risposta clinica e della tollerabilità nel singolo paziente.

Nei pazienti con progressione della malattia, anche se in terapia massimale, esiste comunque il rischio di nuovi episodi di scompenso acuto. Nei principali studi clinici registrativi che hanno supportato l'approvazione di SGLT2 inibitori ed ARNI, la frequenza di morte per cause cardiovascolari o ricovero per scompenso cardiaco è risultata più elevata in questa tipologia di pazienti, rispetto ai pazienti con scompenso cardiaco cronico con malattia stabile. [Fonte: EPAR EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf]

¹¹ Terapia ottimale è definita come: terapia standard (ACE-I/ARBs, beta bloccanti, diuretici, MRA) più, ove non controindicati e sufficientemente tollerati, glicoflozine e ARNI.

¹² "worsening" è definito come: persistenza o peggioramento dei sintomi dopo un recente evento di riacutizzazione che abbia richiesto un ricovero ospedaliero nei 6 mesi precedenti oppure terapia (ad esempio diuretica) per via endovenosa nei 3 mesi precedenti

¹³ Dapagliflozin ed empagliflozin sono gli unici principi attivi appartenenti alla classe degli SGLT2 inibitori approvati per questa indicazione

Vericiguat è uno stimolante della guanilato ciclastasi solubile (sGC). L'insufficienza cardiaca è associata ad una compromissione della sintesi di ossido nitrico (NO) e ad una diminuzione dell'attività del suo recettore, la sGC. Vericiguat aumenta i livelli di cGMP intracellulare, con effetti sulla funzionalità miocardica e vascolare. [Fonte: RCP Verquvo®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_it.pdf]

Secondo quanto riportato in RCP, la posologia iniziale è di 2,5 mg una volta al giorno, quella di mantenimento di 10 mg una volta al giorno. La posologia di mantenimento viene raggiunta mediante raddoppio della dose ogni 2 settimane. Il farmaco deve essere assunto con il cibo.

Non è raccomandato nei pazienti con valori di eGFR < 15 ml/min/1,73 mq o in dialisi.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione mediante procedura centralizzata di vericiguat si è basata principalmente sui risultati dello studio VICTORIA [Armstrong PW et al. 2020].

Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco in cui vericiguat è stato confrontato con placebo in add on alla terapia in corso per lo scompenso.

Lo studio ha arruolato 5.050 pazienti adulti (età media 67 anni; 76% di sesso maschile), con scompenso cardiaco, classe funzionale NYHA II-IV (il 59,0% dei pazienti era in classe NYHA II, il 39,7% in classe III e l'1,3% in classe IV), una frazione di eiezione < 45% nei 12 mesi precedenti la randomizzazione (LVEF media 28,9%; l'85,7% dei pazienti aveva una LVEF <40%), livelli plasmatici di NT-proBNP¹⁴ elevati nei 30 giorni precedenti la randomizzazione, evidenza di peggioramento dello scompenso¹⁵.

In base al disegno dello studio era previsto di arruolare:

- non più del 20% (approssimativamente) dei soggetti con un ricovero per scompenso datato oltre i 3 mesi antecedenti la randomizzazione;
- non più del 15% di soggetti con un eGFR tra 15 e 30 ml/min/1,73 mq

I principali criteri di esclusione erano rappresentati da: valori di pressione sistolica < 100 mmHg, trattamento con nitrati a lunga durata d'azione, stimolatori della guanilato ciclastasi solubile o inibitori della PDE-5, farmaci inotropi per via ev, impianto di LVAD.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1; la randomizzazione era stratificata in base alla regione geografica di provenienza ed all'etnia.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica di fondo per lo scompenso, proseguita nel corso dello studio:

- il 73,4% dei pazienti assumeva un ACE inibitore o un sartano
- il 93,1% un beta-bloccante
- il 70,3% un antialdosteronico
- il 14,5% era in trattamento con sacubitril/valsartan
- il 59,7% con una triplice terapia

La durata mediana dello studio è stata di 10,8 mesi.

L'esito primario composito era rappresentato da morte per cause cardiovascolari o primo ricovero per scompenso.

Gli esiti secondari, in ordine gerarchico di valutazione, erano rappresentati da:

- a. singole componenti dell'esito primario;
- b. un esito composito di morte per cause cardiovascolari o qualunque ricovero per scompenso,
- c. un esito composito di morte per qualunque causa o 1° ricovero per scompenso,
- d. morte per qualunque causa.

¹⁴ Erano definiti i seguenti valori: nei pazienti in ritmo sinusale: NT-proBNP ≥1.000 pg/ml e BNP ≥300 pg/ml; nei pazienti con fibrillazione atriale: NT-proBNP ≥1.600 pg/ml e BNP ≥500 pg/ml.

¹⁵ Peggioramento dello scompenso: era definito come precedente ricovero nei 6 mesi precedenti la randomizzazione o terapia diuretica EV (senza ricovero) per scompenso cardiaco nei 3 mesi precedenti la randomizzazione.

Risultati principali:

La Figura 8, tratta dal report dello studio VICTORIA, sintetizza i risultati principali:

Figura 8. Studio VICTORIA sintesi dei risultati [Armstrong PW et al. NEJM 2020]

Outcome	Vericiguat (N=2526)		Placebo (N=2524)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	no. (%)	events/100 patient-yr	no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary composite outcome and components						
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82–0.98)	0.02
Death from cardiovascular causes [§]	206 (8.2)		225 (8.9)			
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)		747 (29.6)			
Secondary outcomes						
Death from cardiovascular causes	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81–1.06)	
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81–1.00)	
Total hospitalizations for heart failure [¶]	1223	38.3	1336	42.4	0.91 (0.84–0.99)	0.02
Secondary composite outcome and components						
Death from any cause or first hospitalization for heart failure	957 (37.9)	35.9	1032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83–0.98)	0.02
Death from any cause [§]	266 (10.5)		285 (11.3)			
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)		747 (29.6)			
Death from any cause	512 (20.3)	16.0	534 (21.2)	16.9	0.95 (0.84–1.07)	0.38

Vericiguat è risultato statisticamente superiore al placebo. La differenza assoluta di eventi tra trattamento attivo e placebo per quanto riguarda l'esito composito primario è stata pari a -3,0% [HR 0,90 (95% CI da 0,82 a 0,98); NNT 33].

In particolare, si sono ridotte le ospedalizzazioni per scompenso, sia in termini di rischio di un primo evento [differenza assoluta tra vericiguat e placebo: -2,2%, HR 0,90 (95% CI 0,81-1,00)] che complessivamente [HR vericiguat vs placebo: 0,91 (95% CI 0,84-0,99)]: la differenza tra i bracci è risultata non statisticamente significativa sia rispetto alla morte per cause cardiovascolari che alla morte per qualunque causa.

Sicurezza. Dato il meccanismo d'azione del farmaco, nello studio VICTORIA è stata valutata in modo particolare la frequenza di ipotensioni sintomatiche ed episodi sincopali. I due eventi hanno avuto, rispettivamente, una frequenza pari al 9,1% ed al 4,0% nel braccio vericiguat ed al 7,9% e 3,5% nel braccio placebo. Le differenze tra i bracci sono risultate non statisticamente significative per entrambe gli eventi.

Commento della CRF allo studio VICTORIA: In base ai risultati dello studio l'aggiunta di vericiguat alla terapia per lo scompenso sembra comportare un beneficio rispetto al placebo in termini di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso (la riduzione osservata è stata pari al 3%), mentre non si è osservata una riduzione della mortalità complessiva o per cause cardiovascolari. Lo studio ha avuto una durata mediana di 10,8 mesi; non è noto se il beneficio osservato si confermi/modifichi sul lungo termine.

Per quanto riguarda la terapia di fondo per lo scompenso va osservato che solo il 60% dei pazienti era trattato con l'associazione di un ACE inibitore o un sartano con un beta-bloccante ed un antialdosteronico e solo il 14,5% assumeva sacubitril/valsartan, in accordo con quanto raccomandato dalle LG ESC per la terapia massimale nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica a frazione di eiezione ridotta. Pertanto, la trasferibilità dei risultati ai pazienti in trattamento massimale per insufficienza cardiaca rimane incerta.

2.8. Empagliflozin per il trattamento della insufficienza cardiaca sintomatica con frazione di eiezione conservata [innovatività condizionata]

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, nelle more della discussione sull'estensione delle indicazioni di empagliflozin al trattamento dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione conservata, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR. AIFA ha confermato la collocazione del farmaco in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo e geriatra), PHT ed ha istituito un Piano terapeutico web based unico per la prescrizione di empagliflozin nell' "Insufficienza cardiaca cronica sintomatica"¹⁶.

Al farmaco per l'estensione di indicazioni in oggetto è stata attribuita l'innovatività condizionata, sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante;
- un valore terapeutico aggiunto moderato;
- una qualità delle prove, valutata con il metodo GRADE, alta.

Per maggiori dettagli si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1909401/18_JARDIANCE_scheda_innovativita_GRADE.pdf

È confermata la prescrizione del farmaco per lo scompenso cardiaco sintomatico, da parte degli specialisti che operano nell'ambito degli Ambulatori dello scompenso già identificati dalla Regione Emilia-Romagna e l'erogazione per tale indicazione attraverso la distribuzione diretta.

Come già più volte ricordato, la CRF sottolinea l'importanza che la decisione di aggiungere empagliflozin alla terapia ipoglicemizzante in corso nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso cardiaco 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 empagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente per altra indicazione.

2.9. Maribavir per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria a una o più terapie precedenti [innovatività condizionata]

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, 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, rende disponibile, maribavir nel "trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o trapianto di organo solido (SOT)", nelle more di effettuare un approfondimento sul farmaco in collaborazione con lo specialista infettivologo componente della CRF al fine di definire criteri clinici per un uso appropriato del farmaco. A maribavir è stata riconosciuta l'innovatività condizionata (GU n. 144 del 22.06.2023). Classificazione SSN: A PHT RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti – infettivologo, ematologo.

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

Argomento non trattato per mancanza di tempo. Verrà affrontato nella prima riunione utile.

2.11. Idrocortisone RM per il trattamento dell'iperplasia surrenale congenita a partire dai 12 anni

Argomento non trattato per mancanza di tempo. Verrà affrontato nella prima riunione utile.

¹⁶ Contestualmente è stato chiuso il Piano terapeutico web based AIFA per la prescrizione nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

3.1. Primo monitoraggio dell'uso di tafamidis per l'amiloidosi cardiaca da TTR anche in rapporto alle linee di indirizzo contenute nel Documento regionale "Tafamidis nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)" (DocPTR n. 334)

La Commissione Regionale del Farmaco ha effettuato un primo monitoraggio delle prescrizioni regionali di tafamidis per l'uso nel trattamento della ATTR-CM. Il monitoraggio è effettuato a circa un anno dall'introduzione del farmaco in PTR in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA e le raccomandazioni contenute nel Documento di indirizzo regionale (Documento PTR n. 334).

Dal monitoraggio sono emersi i seguenti elementi:

- il numero di pazienti avviati al trattamento in Regione è coerente con la popolazione di pazienti con ATTR-CM in classe funzionale NYHA II censiti al momento dell'inserimento del farmaco in PTR;
- le prescrizioni si concentrano nella fascia d'età 70-89 anni. In particolare, il 48% dei pazienti avviati al trattamento sia per il 2022 che nei primi 5 mesi del 2023 ha un'età compresa tra 70 e 79 anni, il 33% tra gli 80 e gli 89 anni. Questo dato è coerente con quanto osservato al momento del censimento, ovvero che la maggior parte dei pazienti con diagnosi di ATTR-CM è affetto da una forma wild type (ad insorgenza senile della malattia). L'età media dei pazienti trattati nello studio registrativo principale del farmaco aveva un'età media di 74,5 anni ($\pm 7,2$ anni);
- il rimanente 19% dei casi è rappresentato perlopiù da pazienti di età compresa tra 60 e 69 anni (14% dei pazienti avviati al trattamento nel 2022 e 17% dei pazienti avviati nei primi 5 mesi del 2023).

Alle singole Aziende sanitarie potrà essere fornito il dettaglio relativo ai propri dati di prescrizione anche al fine della programmazione di audit locali.

3.2. Sospensione della rimborsabilità SSN di crizanlizumab

Argomento non trattato per mancanza di tempo. Verrà affrontato nella prima riunione utile.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 25 agosto 2023