

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 14 dicembre 2023 ore 14:30 – 18:50

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. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza.

La Dott.ssa Rossana De Palma ha partecipato fino alle 17:39, la Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo fino alle 18:09, il Dott. Marco Fusconi fino alle 18:07, il Dott. Marcello Galvani fino alle 15:27, il Dott. Alessandro Navazio fino alle 17:34, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17:35, il Dott. Stefano Tamberi fino alle 16:43.

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.

Ha, inoltre, partecipato ai fini della discussione di specifici argomenti all'OdG il Prof. Lorenzo Iughetti (Direttore del Dipartimento ad Attività Integrata Materno - Infantile dell'AOU di Modena).

1.1. Proposta calendario 2024 per le riunioni della CRF

La Commissione Regionale del Farmaco approva il calendario delle riunioni del primo semestre 2024.

1.2. Aggiornamento sul ricorso Sanofi relativo al “Documento di indirizzo regionale. I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori”.

La Commissione Regionale del Farmaco viene informata rispetto allo stato di avanzamento del procedimento relativo al ricorso Sanofi nei confronti del “Documento di indirizzo regionale. I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori”.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

**LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO:
PRECEDENTEMENTE TRATTATO, NON REFRATTARIO A RITUXIMAB**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per lenalidomide in associazione a rituximab per il “il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato.” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di lenalidomide ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO per tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Con determina AIFA del 17 febbraio 2021, pubblicata in GU n. 43 del 20 febbraio 2021 alla combinazione lenalidomide e rituximab nei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente

trattato, non refrattario a rituximab 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: 114_Revlimid_scheda_innovatività_GRADE.pdf (aifa.gov.it)

Lenalidomide è classificata in classe H-RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (Oncologo, ematologo, internista), rituximab è classificato in classe H-OSP. Non è prevista la compilazione del Registro web based AIFA.

Trattamento: lenalidomide in associazione a rituximab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato, non refrattario a rituximab, l'associazione di lenalidomide e rituximab **deve/potrebbe** essere utilizzata”.

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

Trattamento: rituximab in monoterapia

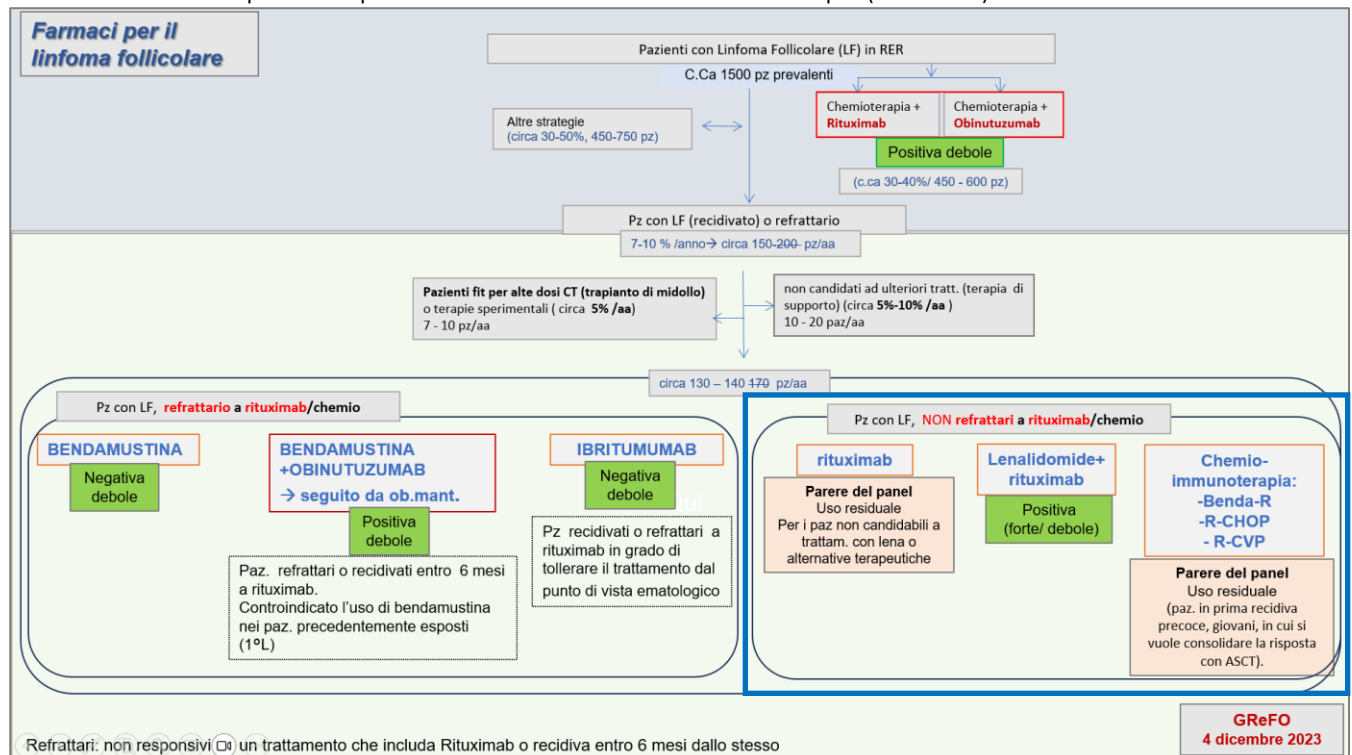
Parere del Panel:

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato ma non refrattario a rituximab, il Panel concorda che l'utilizzo di rituximab in monoterapia possa essere considerato residuale”.

Trattamento: chemio-immunoterapia

Parere del Panel: “Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato ma non refrattario a rituximab, il Panel concorda che l'utilizzo della chemio immunoterapia possa essere considerata residuale; nella pratica clinica è attualmente limitato ai casi di prima recidiva precoce in giovani in cui si vuole consolidare la risposta con ASCT.”

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari. Focus sui trattamenti disponibili nei pazienti non refrattari a rituximab e chemioterapia. (cornice blu).



LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO: DOPO 2 O PIÙ LINEE DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per mosunetuzumab e tisagenlecleucel per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di mosunetuzumab e della nuova indicazione rimborsata di tisagenlecleucel, approvando le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO su tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Sia Mosunetuzumab, sia Tisagenlecleucel sono classificati in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Per nessuno dei due farmaci è stato richiesto il requisito di innovatività

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO DOPO 2 LINEE DI TERAPIA

Trattamento: mosunetuzumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno due terapie sistemiche precedenti**, mosunetuzumab 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: tisagenlecleucel

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno due terapie sistemiche precedenti**, tisagenlecleucel potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

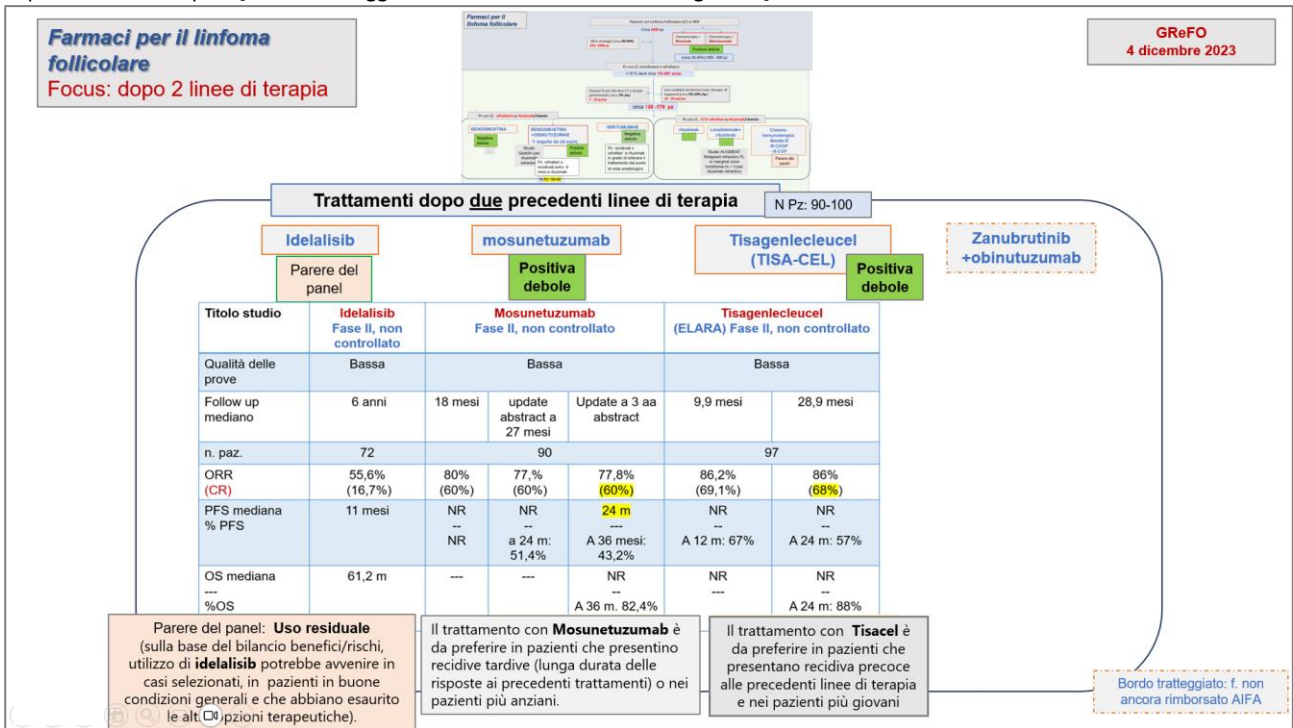
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: Idelalisib

Parere del Panel:

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato con almeno due terapie sistemiche, il Panel concorda che l'utilizzo di idelalisib in monoterapia possa essere considerato residuale (pazienti con malattia recidivata/refrattaria già trattati con oltre 2 linee di terapia e senza controindicazioni epatiche e gastrointestinali, per cui siano esaurite altre opzioni terapeutiche disponibili)”.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari., dopo 2 linee di terapia. [bordo tratteggiato: indicazione non ancora negoziata]



Commento del Panel sui Trattamenti per il linfoma follicolare dopo due linee di terapia

Il Panel ha formulato raccomandazioni **positive deboli** sui trattamenti disponibili per i pazienti con linfoma follicolare recidivante/refrattario **dopo almeno due linee di terapia**, concordando sul fatto che le popolazioni candidabili ai due trattamenti, **mosunetuzumab** e **tisacel**, sono differenti, coerentemente con la popolazione selezionata nei rispettivi studi clinici registrativi. In particolare, il panel ritiene che la scelta possa ricadere preferenzialmente:

- **Mosunetuzumab** sui pazienti più anziani oppure sui pazienti che presentano una lunga durata della risposta ai trattamenti precedenti. I pazienti arruolati nello studio registrativo presentavano un range di età fino ai 90 anni; il 53% era refrattario sia al rituximab che agli agenti alchilanti e il 69% risultava refrattario all'ultima linea di trattamento. In fine, il 53% era definito come POD24 (Progression Of Disease entro 24 mesi dall'inizio della terapia iniziale), il 47% dei pazienti inclusi presentava una lunga durata della risposta ai precedenti trattamenti.
- **Tisacel** sui pazienti più giovani e che presentino un breve durata della risposta ai trattamenti precedenti. Nello studio registrativo Elara, l'età media dei pazienti era pari a 57 anni con un range compreso tra 49 e 64 anni. Relativamente ai precedenti trattamenti il 36% aveva ricevuto un autotrapianto, il 71% risultava refrattario sia a rituximab che ad alchilanti e il 78% era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il 63% era definito come POD24, il 37% dei pazienti inclusi presentava una lunga durata della risposta ai precedenti trattamenti. Per rispettare l'eleggibilità definita da AIFA il paziente da avviare a tisacel deve inoltre presentare buone condizioni generali.

LINFOMA FOLLICOLARE RECIDIVATO/REFRATTARIO DOPO ALMENO 3 LINEE DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per axicabtagene cileucl per il “trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) recidivante/refrattario dopo tre o più linee di terapia sistemica*” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata di axicabtagene cileucl, approvando le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

**di cui 2 comprendenti anti CD-20+ e un agente alchilante”*

Axicabtagene cileucl è classificato in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

All’indicazione in oggetto non è stato riconosciuto il requisito dell’innovatività richiesta dalla Ditta. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell’innovatività, pubblicata sul sito di AIFA al link: [79 YESCARTA LF scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Trattamento: axicabtagene cileucl (axi-cel)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno tre terapie sistemiche precedenti, axicabtagene cileucl (Axi-cel) 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 **incerto-favorevole**.

Trattamento: tisagenlecleucl (tisa-cel)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno tre terapie sistemiche precedenti, tisagen-lecleucl (Tisa-cel) 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: mosunetuzumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti, affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti **ad almeno tre terapie sistemiche precedenti, mosunetuzumab potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

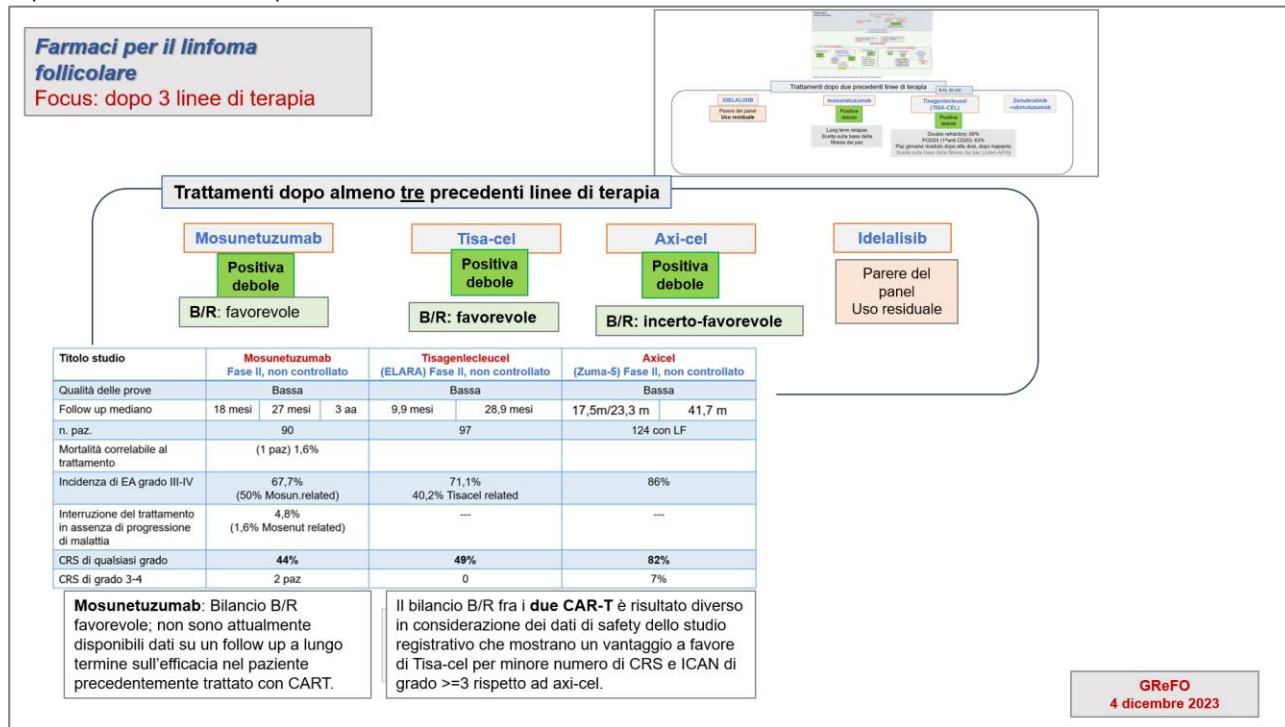
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: Idelalisib

Parere del Panel:

Il Panel concorda che l’utilizzo di idelalisib nel setting di pazienti con Linfoma follicolare avanzato, precedentemente trattato con almeno tre terapie sistemiche possa essere considerato residuale. Il bilancio B/R è sfavorevole e l’utilizzo è limitato a pazienti in buone condizioni che abbiano esaurito le altre opzioni terapeutiche registrate.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari, dopo almeno 3 linee di terapia.



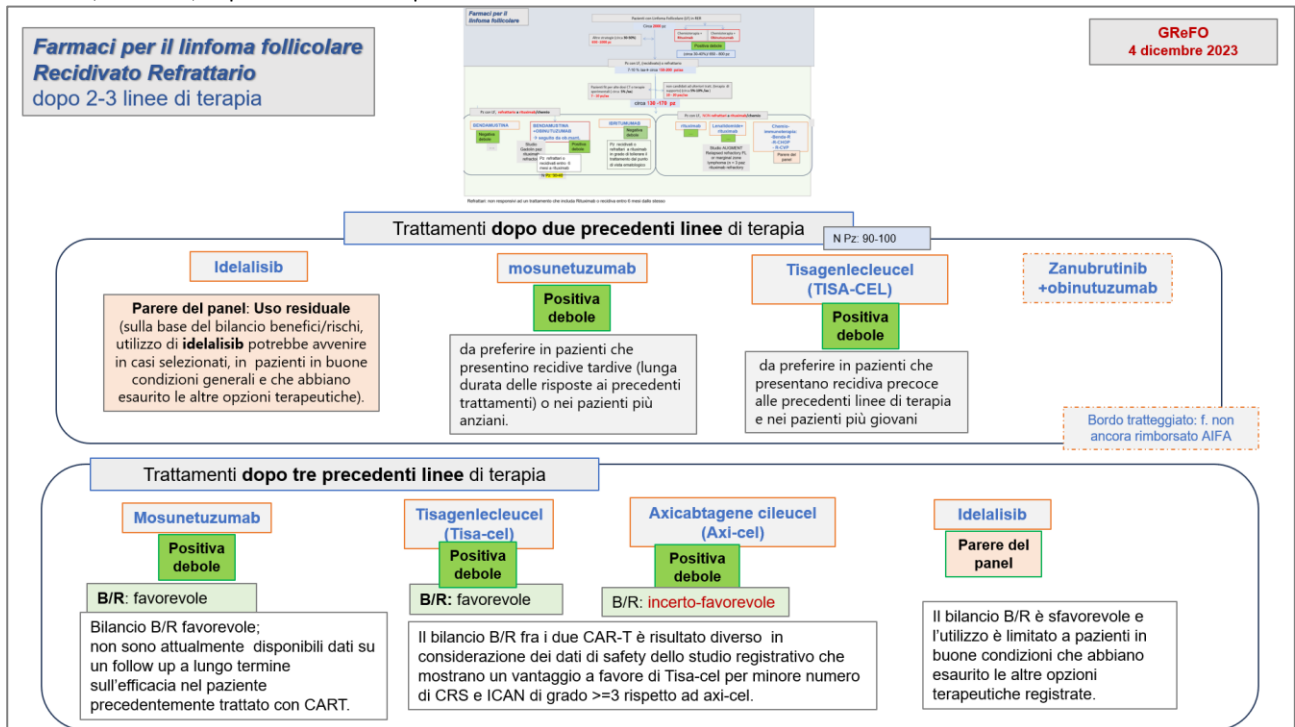
Commento del Panel sui trattamenti dopo almeno tre linee di terapia

Sui trattamenti disponibili dopo tre precedenti linee di terapia, il Panel ha formulato, per mosunetuzumab, Axi-cel e Tisa-cel tre raccomandazioni positive deboli, differenziando, alla luce dei dati di safety, il rapporto tra benefici e rischi (B/R) in particolare fra le due CAR-T (vedere fig. 3).

Sulla base delle indicazioni terapeutiche rimborsate, e dei precedenti trattamenti effettuati (mosunetuzumab o tisa-cel), esiste la possibilità di utilizzare un CAR-T (Tisa-cel o Axi-cel) o mosunetuzumab in pazienti con LF recidivante o refrattario alla 3^a recidiva (4^a linea).

Attualmente, tuttavia, per i linfomi follicolari non sono disponibili dati sull'efficacia e sul profilo di sicurezza dell'uso in sequenza delle due modalità terapeutiche. In futuro la disponibilità di nuovi dati di efficacia e sicurezza delle diverse sequenze consentirà di individuare criteri che consentano una migliore scelta per il paziente e di ridefinire la strategia di utilizzo dei CART o di mosunetuzumab già a partire dalla terza linea.

Figura 4. Flow chart complessiva per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i linfomi follicolari, recidivati/refrattari, dopo 2-3 linee di terapia.



2.2. Olipudasi alfa come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali del deficit di sfingomielinasi di tipo A/B o B. [Farmaco innovativo]

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di olipudasi alfa come terapia enzimatica sostitutiva in pazienti pediatrici e adulti per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (non-Central Nervous System) del deficit di sfingomielinasi acida (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD) di tipo A/B o B. Il farmaco è disponibile come polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaconi da 20 mg da ricostituire in acqua p.p.i. da somministrare per via endovenosa. È rimborsato in classe H RRL (G.U. n. 275 del 24 novembre 2023).

La prescrizione da parte dei Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up di questa malattia deve avvenire attraverso la compilazione del relativo Registro web based AIFA.

AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena sulla base di:

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

le motivazioni sono riportate in esteso nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA, al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2141519/75_XENPOZYME_scheda_innovativita_GRADE.pdf

In considerazione della estrema rarità della malattia la CRF decide che l'accesso al Registro web based AIFA verrà attivato ai Centri che nell'ambito della Rete per le Malattie rare della Regione Emilia-Romagna sono stati autorizzati per la gestione di tale malattia nel momento in cui avranno un paziente da trattare.

Attualmente per la necessità di garantire la prosecuzione del trattamento ad un paziente che esce dall'uso compassionevole viene attivata la SC Medicina ad indirizzo Metabolico Nutrizionale della AOU di Modena.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il deficit della sfingomielinasi acida (ASMD) noto anche come malattia di Niemann-Pick (di tipo A, B e A/B) è una patologia molto grave, ultra-rara ad eredità autosomica recessiva causato da mutazioni del gene che codifica per la sfingomielinasi acida (SMPD1) che determinano un deficit dell'attività dell'enzima stesso e conseguente accumulo di sfingomielina nei lisosomi. È una malattia multisistemica e i principali organi interessati sono la milza, il fegato, il midollo osseo, i polmoni e in alcuni casi il sistema nervoso centrale. I tre fenotipi principali sono rappresentati dal:

- tipo A o neuroviscerale infantile, che esordisce durante l'infanzia con manifestazioni gravi, rapida progressione e morte in genere entro i 3 anni di età.
- tipo A/B o neuroviscerale cronico, caratterizzato da manifestazioni sistemiche simili o più severe rispetto al fenotipo B associate ad una lenta e progressiva neurodegenerazione e un'età media alla morte di 8,5 anni.
- tipo B o cronico viscerale, a esordio tardivo, con un tasso di progressione e prognosi variabili ed un'età media alla morte di 23,5 anni.

Olipudasi alfa è una sfingomielinasi acida umana ricombinante che riduce l'accumulo di sfingomielina (SM) negli organi di pazienti con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD).

2.3. Eladocagene exuparvovec per il trattamento del deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) con fenotipo severo. [Farmaco innovativo]

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di eladocagene exuparvovec per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo. Il farmaco è rimborsato in classe H OSP (G.U. n. 283 del 04 dicembre 2023) ed AIFA gli ha riconosciuto l'innovatività piena sulla base di:

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

Le motivazioni sono riportate in esteso nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito dell'Agenzia del Farmaco, al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/71_UPSTAZA_scheda_innovativita_GRADE.pdf

È utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero da centri specializzati in neurochirurgia stereotassica – centri malattie rare con esperienza nella diagnosi, nella gestione e nel follow up di pazienti con deficienza da AADC attraverso la compilazione del relativo Registro web based AIFA.

Considerata la complessità di somministrazione la CRF ha ritenuto opportuno programmare un incontro con i Centri candidati alla prescrizione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC), è una malattia rara (cod. RCG085), ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nel gene DDC. Il difetto genetico porta a una carenza dell'enzima AADC e conseguente grave mancanza combinata dei neurotrasmettitori dopamina, serotonina, noradrenalina ed epinefrina. Le manifestazioni cliniche associate al deficit di AADC sono evidenti nei primi mesi di vita e le più frequenti comprendono ipotonia (diminuzione del tono muscolare), ipocinesia (riduzione o lentezza dei movimenti volontari del corpo), crisi oculogire (rotazione dei bulbi oculari in una posizione fissa estrema, spesso ai lati o verso l'alto) e disfunzioni del sistema nervoso autonomo. Nella maggior parte dei casi il deficit di AADC si presenta in forma grave e la maggior parte dei pazienti muore precocemente nella prima decade di vita. Le cause più comuni di morte sono insufficienza d'organo multipla, insufficienza cardiaca, sepsi e polmonite, ma sono descritti alcuni casi con decorso della malattia più lieve. L'incidenza globale della patologia è sconosciuta.

Le terapie farmacologiche di riferimento finora descritte in letteratura come dopamino agonisti (più frequentemente bromocriptina e pergolide), inibitori della MAO e/o piridossina, hanno determinato miglioramenti limitati nel controllo della testa, ipotonia, movimenti volontari, crisi oculogire e sintomi autonomici (EPAR-Braun 2010)

Eladocagene exuparvovec è una terapia genica basata su un vettore adeno-virale (AAV2) ricombinante contenente il cDNA umano del gene DDC autorizzata da EMA con la modalità di "autorizzazione in circostanze eccezionali". Tale modalità è concessa a medicinali che trattano malattie molto rare e per i quali il produttore non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza in normali condizioni d'uso; in questa circostanza EMA rivaluta con cadenza annuale il profilo rischio-beneficio del farmaco, senza però chiedere ulteriori studi.

Questa terapia viene somministrata attraverso quattro infusioni stereotassiche in due siti in ogni putamen (anteriore e posteriore) nel corso di un'unica sessione chirurgica.

Dopo l'infusione, il medicinale induce l'espressione dell'enzima AADC e la successiva produzione di dopamina e, di conseguenza, consente lo sviluppo della funzione motoria nei pazienti con deficit di AADC trattati.

Nell'Allegato II dell'RCP al paragrafo D "Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale" sono riportate "Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio" che prevedono alcuni criteri che devono essere garantiti dai centri selezionati per la formazione del personale medico e farmacista, la somministrazione e conservazione del farmaco:

- ♦ presenza o affiliazione con un centro neurochirurgico esperto in neurochirurgia stereotassica e in grado di somministrare il farmaco;
- ♦ presenza di una farmacia ospedaliera in grado di gestire e preparare prodotti di terapia genica basati su vettori virali adeno-associati;
- ♦ disponibilità di congelatori a bassissima temperatura (≤ -65 °C) per la conservazione del medicinale, all'interno della farmacia del centro di trattamento.

Considerata la complessità di somministrazione la CRF ha ritenuto opportuno programmare un incontro con i centri candidati alla prescrizione.

2.4. Tecartus® (brexucabtagene autoleucel, brexu-cel) per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 283 del 04.12.2023 è stata pubblicata la determina di rinegoziazione del medicinale Tecartus® (brexucabtagene autoleucel, con la quale è stata estesa la rimborsabilità del farmaco all'indicazione nel "trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria". Il farmaco è classificato in classe H OSP, con prescrizione mediante Registro web based AIFA. All'estensione delle indicazioni è stata riconosciuta l'innovatività condizionata sulla base di:

- un bisogno terapeutico moderato
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- 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 al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/66_TECARTUS_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 l'estensione di indicazioni di brexucabtagene autoleucel in PTR nelle more della elaborazione di raccomandazioni da parte del Panel GREFO.

2.5. Brexpiprazolo per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti: completamento della valutazione

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato i dati attualmente disponibili relativamente al profilo di sicurezza di brexpiprazolo, che sembrano indicare che il farmaco si associ ad un rischio basso di alcuni eventi avversi clinicamente rilevanti ai fini del mantenimento sul lungo termine della terapia nei pazienti con schizofrenia, quali: effetti sulla conduzione cardiaca (in particolare, prolungamento del tratto QT), discinesie, sindrome metabolica, effetti anticolinergici ed endocrinologici e tenuto conto:

- delle 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 in particolare tra gli antipsicotici da considerare nei pazienti con fibrillazione atriale persistente o parossistica, perchè sembra associarsi a minori effetti sull'allungamento del QT;
- delle 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:
 - a. 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.
 - b. 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.

ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di brexpiprazolo, come ulteriore opzione per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti.

2.6. Naloxone per l'uso come antidoto nel trattamento delle intossicazioni acute da analgesici, narcotici

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di naloxone in PTR in entrambe le formulazioni disponibili (fiale per uso i.m., e.v. e s.c. e spray nasale) per l'uso come terapia di emergenza per il sovradosaggio noto o presunto di oppioidi.

La CRF, tenuto conto del parere formulato dai Direttori dei SerDP e dal Coordinamento Unità di Strada (UdS), ritiene che lo spray nasale di naloxone possa essere reso disponibile, nell'ambito di una strategia complessiva della gestione delle dipendenze da oppioidi, e nell'ottica di mettere a disposizione una formulazione che faciliti l'assistenza in emergenza anche da parte di personale non-sanitario a soggetti che presentano segni e/o sintomi di una possibile overdose da oppioidi, nei seguenti ambiti:

- sui mezzi delle unità di strada dove il personale è prevalentemente educativo;
- in carcere, come primo soccorso nelle infermerie e nelle guardiole della custodia;
- nelle strutture residenziali e semiresidenziali che ospitano persone con "dipendenze" (Comunità Terapeutiche e Centri Diurni).

In tali ambiti il naloxone spray dovrà essere a disposizione esclusivamente dei professionisti e non potrà essere distribuito agli utenti.

In linea con la pratica attuale, gli operatori continueranno ad avere a disposizione il naloxone parenterale e lo stesso continuerà ad essere distribuito agli utenti.

La CRF ritiene che debba essere assicurata la necessaria formazione periodica al personale sanitario e non sanitario volta ad assicurare un utilizzo appropriato di entrambe le formulazioni, nel rispetto ed in coerenza con quanto previsto nell'RCP dei farmaci a base di naloxone.

Ritiene, inoltre, necessario programmare un monitoraggio annuale dei consumi, per entrambe le formulazioni.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Naloxone è un antagonista degli oppioidi, utilizzato fin dagli anni '70 per il reversal rapido della depressione respiratoria secondaria ad overdose. Trova, pertanto, indicazione come farmaco di emergenza, in attesa dell'arrivo dell'assistenza medica che deve comunque essere richiesta.

È inserito nella Lista dei farmaci essenziali dal WHO ed è ricompreso tra gli antidoti e collocato nella Tabella 2 della Farmacopea Ufficiale.

Al fine di ridurre la mortalità associata ad overdose, da molto tempo, numerosi Paesi hanno introdotto politiche volte a favorire un'ampia disponibilità del farmaco tra le persone con dipendenza da oppioidi, i loro familiari ed il personale non medico che si trova potenzialmente nelle condizioni di prestare soccorso a queste persone per motivi professionali prevedendo una adeguata formazione sull'utilizzo del farmaco (secondo una strategia nota con il nome di "take home naloxone").

Le Linee Guida di riferimento per il trattamento delle dipendenze da oppioidi (ASAM del 2020), raccomandano che ai pazienti/loro familiari/altre persone che possono essere coinvolte nell'assistenza vengano garantiti kit di naloxone o una prescrizione del farmaco e che la formazione prescritta sia adeguata rispetto al suo utilizzo nel trattamento dell'overdose.

Per molto tempo il farmaco è stato disponibile in commercio solamente come formulazione iniettabile.

Poiché non sempre tale via di somministrazione risulta facilmente utilizzabile da parte del personale non sanitario, sono state descritte in letteratura varie esperienze di utilizzo della soluzione parenterale per somministrazione intranasale.

Più recentemente per superare tale problematica è stata sviluppata, approvata e commercializzata una formulazione ad hoc in spray nasale, in confezione da 2 flaconi nebulizzatori monodose.

L'RCP dello spray nasale sottolinea che naloxone spray:

- "deve essere reso disponibile solo dopo aver stabilito l'idoneità e la competenza di una persona per la somministrazione di naloxone nelle circostanze appropriate. Il paziente o qualsiasi altra persona che

potrebbe trovarsi nella condizione di dover somministrare questo prodotto deve essere istruito sull'uso corretto di tale farmaco e dell'importanza di richiedere assistenza medica”.

- “non è sostitutivo delle cure mediche di emergenza e può essere somministrato al posto dell'iniezione endovenosa (EV) quando l'accesso EV non è immediatamente disponibile”.

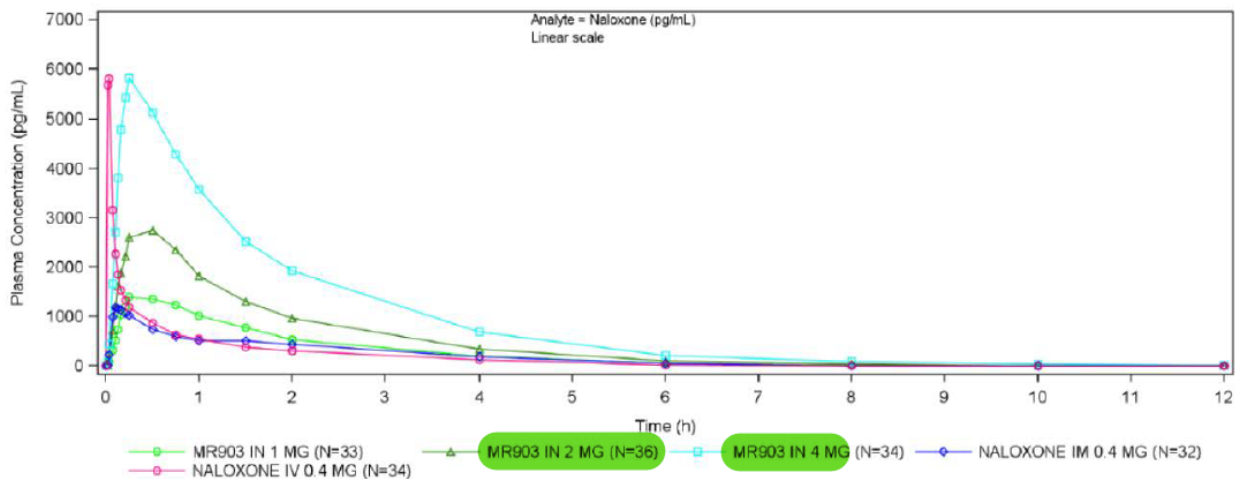
APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione mediante procedura centralizzata del naloxone spray nasale si è basata principalmente:

- su uno studio crossover (studio MR903-1501), condotto in volontari sani che ha valutato la farmacocinetica del naloxone dopo somministrazione di una dose per via intranasale, im o ev;
- sulla letteratura disponibile rispetto ad efficacia e sicurezza della strategia «take home naloxone» (THN) in generale e del naloxone intranasale in particolare nella gestione della depressione respiratoria associata ad overdose di oppioidi.

I risultati dello studio MR903-1501 indicano che in volontari sani una dose di naloxone di 4 mg per via intranasale (corrispondente ad uno spruzzo per ciascuna narice) raggiunge concentrazioni al picco paragonabili a quelle di una dose di 0,4 mg (corrispondente al contenuto di 1 fiala) somministrata per via e.v., ma consente di mantenere concentrazioni plasmatiche più elevate per un periodo più prolungato (vedi Figura 5).

Figura 5. Concentrazioni plasmatiche di naloxone in funzione del tempo (scala lineare) a seguito della somministrazione per via intranasale (dose di 4 mg: curva azzurra; dose di 2 mg: curva verde scuro; dose di 1 mg: curva verde chiaro), intramuscolare (curva blu, singola dose di 0,4 mg) o endovenosa (curva fucsia, singola dose di 0,4 mg) [figura 4 riportata nell'EPAR di EMA]



Per quanto riguarda la letteratura sulla efficacia e sicurezza della THN e del naloxone intranasale, 6 degli RCT considerati da EMA sono inclusi in una Revisione sistematica con metanalisi, pubblicata nel 2020 il cui obiettivo era di valutare efficacia e sicurezza della somministrazione intranasale del farmaco rispetto a quella parenterale (i.m./e.v.) nel trattamento in contesto non medico dell'overdose da oppioidi. [Yousefifard M et al. Advanced Journal of Emergency Medicine 2020]

Complessivamente la revisione sistematica ha incluso 6 studi, di cui 3 RCT, 1 studio non randomizzato e 2 coorti storiche per un totale di 726 soggetti.

Nella maggior parte degli studi inclusi la dose somministrata per via intranasale e per via im / ev era pari a 2 mg, in un solo studio la dose di 0,4 mg per via intranasale è stata confrontata con la stessa dose somministrata per via e.v.

In base ai risultati della revisione, non sono emerse differenze statisticamente significative tra naloxone iniettabile (i.m./e.v.) e naloxone intranasale in termini di percentuali di successo del trattamento pre-ospedaliero del sovradosaggio da oppioidi [OR 1,01 (95% CI da 0,42 a 2,43)]. La probabilità del ricorso ad una dose rescue di farmaco è, tuttavia, risultata significativamente maggiore con la somministrazione intranasale rispetto al naloxone intramuscolare/endovenoso [OR 2,17 (95% CI da 1,53 a 3,09)]. Non sono emerse

differenze nella frequenza di eventi avversi tra la somministrazione intranasale ed i.m./e.v. Per la disparità dei dosaggi utilizzati, nella maggior parte dei casi inferiori a quelli realmente utilizzati nella pratica clinica, la trasferibilità dei risultati di tale metanalisi è da considerare modesta.

2.7. Metilfenidato: estensione delle indicazioni al trattamento degli adulti con diagnosi di ADHD effettuata in età adulta)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ritiene, ai fini della valutazione dell'estensione delle indicazioni di metilfenidato (Medikinet®) al trattamento di pazienti adulti con ADHD diagnosticata in età adulta, di acquisire il parere della Commissione ADHD rispetto ai criteri di riferimento per effettuare tale diagnosi. Affida, pertanto, alla specialista psichiatra della CRF il mandato di raccogliere una proposta condivisa rispetto a tali criteri nell'ambito della Commissione ADHD.

2.8. Somatrogon per il trattamento di bambini e adolescenti con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco considerato che somatrogon:

- 1) si pone in alternativa ai prodotti a base di GH
- 2) gli studi registrativi ne hanno dimostrato la non inferiorità rispetto a somatropina a DNA ricombinante
- 3) i prodotti a base di somatropina sono disponibili da più tempo per l'uso clinico e presentano quindi un profilo beneficio/rischio meglio caratterizzato,

ha ritenuto di chiedere alla Commissione GH della Regione Emilia-Romagna di definire il posto in terapia di somatrogon rispetto ai prodotti a base di GH attualmente disponibili prima del suo inserimento effettivo in PTR.

La Commissione Regionale GH dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per somatrogon per l'indicazione: "trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita" ha concordato le modalità di utilizzo di somatrogon per il 1° anno d'impiego (si veda il testo nel capitolo motivazioni della CRF) e suggerito di monitorarne l'uso al termine di tale periodo.

La CRF approva la proposta elaborata dalla Commissione regionale GH ed esprime parere favorevole all'inserimento di somatrogon in PTR. Tale farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione da parte di centri autorizzati alla diagnosi e prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'ipostaturalismo), PHT. La prescrizione deve essere accompagnata da PT cartaceo AIFA, secondo i criteri di rimborsabilità stabiliti in nota AIFA 39, (GU 74 del 28.03.2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Somatrogon è formulato in penne preriempite multidose da 24 mg e 60 mg e viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 0,66 mg/kg una volta alla settimana, a differenza degli altri prodotti a base di somatropina che vengono somministrati quotidianamente.

Somatrogon contiene la sequenza aminoacidica del GH ricombinante umano (rhGH) glicosilato e 3 copie del peptide C-terminale (CTP) della gonadotropina corionica umana; la glicosilazione e i domini CTP rendono conto dell'allungamento dell'emivita del farmaco. Legandosi al recettore del GH avvia una cascata di trasduzione del segnale STAT5b e aumenta la concentrazione sierica di IGF-1 che, durante il trattamento media parzialmente l'effetto clinico. GH e IGF-1 stimolano i cambiamenti metabolici, la crescita lineare e aumentano la velocità di crescita nei pazienti pediatrici con GHD.

Proposta della Commissione GH della Regione Emilia-Romagna

Premessa

In considerazione:

- delle caratteristiche farmacologiche di questo nuovo prodotto,
- delle carenze attualmente presenti sul mercato per i prodotti a base di somatropina finora disponibili e del temporaneo allargamento delle indicazioni d'uso attraverso la legge 648/96,
- della probabile immissione in commercio di ulteriori specialità long-acting a base di GH,

la Commissione regionale GH ritiene opportuno concordare le modalità di utilizzo di somatogron per il 1° anno d'impiego e di monitorarne l'uso al termine di tale periodo.

Modalità di utilizzo

Per il 1° anno di utilizzo la Commissione regionale GH **concorda di applicare preferenzialmente i principali criteri di inclusione/esclusione degli studi registrativi ad una popolazione di età ≥ 3 anni e prepubere (preferenzialmente ≤ 9 anni), nel rispetto dei criteri clinico-auxologici della Nota AIFA 39, utilizzando le dosi previste in scheda tecnica** ovvero «la dose raccomandata è di 0,66 mg/kg di peso corporeo somministrata una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea...omissis...La dose di somatogron può essere aggiustata secondo necessità, in base alla velocità della crescita, alle reazioni avverse, al peso corporeo e alle concentrazioni sieriche del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1). Quando si monitora l'IGF-1, i campioni devono essere sempre prelevati 4 giorni dopo la somministrazione della dose precedente. Gli aggiustamenti della dose devono essere mirati a raggiungere livelli medi di punteggio di deviazione standard (SDS) di IGF-1 nell'intervallo normale, ovvero tra -2 e +2 (preferibilmente vicino a 0 SDS). Nei pazienti le cui concentrazioni sieriche di IGF-1 superano il valore medio di riferimento per età e sesso di oltre 2 punti SDS, la dose di somatogron deve essere ridotta del 15%. In alcuni pazienti può essere necessaria più di una riduzione della dose».

L'utilizzo di dosi o modalità di riduzione della dose differenti è da considerare off label e ne deve seguire le regole.

I principali criteri di inclusione dello studio registrativo di fase III, che si aggiungono ai criteri clinico-auxologici della Nota AIFA 39, sono rappresentati da:

- pazienti non precedentemente trattati con rh-GH
- IGF-1 basale ≥ 1 SD sotto la media standardizzata per sesso ed età (IGF-1 ≤ -1 SDS)

I principali criteri di esclusione sono rappresentati da:

- pregressa neoplasia o pregressa radio o chemioterapia;
- BMI < -2 SDS standardizzate per sesso ed età;
- nanismo psicosociale, alterazioni cromosomiche (compreso: s. di Turner, sd di Laron, s. di Noonan, s. di Prader-Willi, s. di Silver-Russel, mutazione/delezione del gene SHOX, displasia scheletrica);
- neonati piccoli per età gestazionale (peso e/o altezza alla nascita < -2 SDS);
- cause di crescita ridotta quali celiachia, ipotiroidismo primario o diabete non controllati, rachitismo non carenziale;
- bambini in terapia cronica con corticosteroidi per via inalatoria a dosi > 400 mcg/die di budesonide o equivalente.

La Commissione GH ha proposto che in questo 1° anno di utilizzo le scelte terapeutiche al di fuori dei criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo (es. passaggio da uno dei prodotti a base di GH finora disponibili al somatogron, casi naive con particolari condizioni cliniche associate al deficit di GH) vengano portate in Commissione regionale GH per una condivisione, anche al fine di valutare l'andamento della terapia nel tempo.

Monitoraggio

Come strumento per il monitoraggio si condivide di inserire i pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori di GH (ISS). Con nota regionale PG/2020/0039366 del 20/01/2020 «Impiego del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita per la registrazione dei pazienti in terapia e la redazione del Piano Terapeutico», all'Allegato 2, è stato definito il «Data set minimo di dati proposti dalla Commissione GH Regione Emilia-Romagna per l'inserimento dei casi nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita» di seguito riepilogato:

Pazienti in età evolutiva

Per un nuovo paziente in terapia con GH al primo inserimento i dati indispensabili sono:

- Dati anagrafici/residenza
- Anamnesi: altezza padre, altezza madre
- Esame obiettivo: statura, peso, curve e centile, tanner

- Diagnosi
- Terapia: farmaco, frequenza/settimana, posologia
- Per i controlli si considerano indispensabili solo i dati obbligatori:
- Esame Obiettivo: statura/peso
- Terapia: farmaco, frequenza/settimana, posologia

Per i pazienti arruolati al trattamento con somatrogon devono inoltre essere raccolti i seguenti dati:

- Esami: IGF-1 - valutata al 4°giorno della somministrazione (scheda completa con data, valore, unità di misura, range di riferimento, DS - sia al primo inserimento che nei successivi controlli ogni 3 mesi).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La autorizzazione di EMA alla commercializzazione di Somatrogon (SMT) per l'indicazione al trattamento della carenza di GH (GHD) è basata sulla valutazione di 2 studi:

1. RCT di fase II (*dose finding*) in aperto che ha confrontato la somministrazione settimanale di tre differenti dosi di somatrogon (SMT/w) con la somministrazione giornaliera di GH ricombinante umano (rh-GH/d) (*Zelinska N 2017*) su esiti di sicurezza, tollerabilità, parametri PK/PD ed efficacia;
2. RCT di fase III di non inferiorità in aperto che ha confrontato la somministrazione settimanale di somatrogon (SMT/w) con la somministrazione giornaliera di GH ricombinante umano di SMT/w su esiti di efficacia e sicurezza (*Deal CL 2022*).

Nel primo studio, della durata di 12 mesi, sono stati arruolati 53 pazienti così suddivisi:

- a. 13 pazienti sono stati trattati con SMT/w 0,25 mg/kg/settimana (equivalente molare alla dose standard di rh-GH di 0,025mg/kg/die)
- b. 15 pazienti sono stati trattati con SMT/w 0,48 mg/kg/sett (equivalente molare della dose massima di rh-GH utilizzabile per il trattamento della GHD corrispondente a 0,050mg/kg/die)
- c. 14 pazienti sono stati trattati con SMT/w 0,66 mg/kg/sett (equivalente molare della dose massima di rh-GH utilizzabile per tutte le indicazioni pediatriche corrispondente a 0,68 mg/kg/die).
- d. 11 pazienti sono stati trattati con rh-GH/d 0,034 mg/kg ogni giorno, come gruppo di controllo (dose equivalente a 0,24 mg/kg/ settimana).

Per quanto riguarda i parametri di farmacocinetica valutati:

- il $t_{1/2}$ di SMT/w è risultato essere maggiore di circa 5-10 volte quello del rh-GH/d somministrato quotidianamente; nello specifico il $t_{1/2}$ misurato con SMT alla dose di 0,66 mg/kg/sett è stato di 22,4 ore vs 3,5 ore raggiunte con rh-GH somministrato a 0,034 mg/kg/die; inoltre, il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica con la somministrazione di **SMT/w 0,66 mg/kg/sett è stato di 6 ore, rispetto alle 2 ore necessarie con la somministrazione di rh-GH/d.**
- l'esposizione al farmaco, definita dalla $AUC_{0-\infty}$, è risultata essere 10.930 ng/mL/h per SMT/w 0,25 mg/kg/sett, 20.492 ng/mL/h per SMT/w 0,48 mg/kg/sett e **28.085 ng/mL/h per SMT/w 0,66 mg/kg/sett vs 136 ng/mL/h per rh-GH/d 0,034 mg/kg/die.** Considerato che la posologia di SMT/w autorizzata da EMA per il trattamento del GHD è 0,66 mg/kg/sett, la sua $AUC_{0-\infty}$ è risultata più di 200 volte quella di rh-GH/d.

La crescita staturale dopo 12 mesi di trattamento (risultato di efficacia) nei tre gruppi è stata di:

- a. 10,4 cm \pm 2,6 cm nei pazienti trattati con SMT/w 0.25 mg /kg/sett;
- b. 11,0 cm \pm 2,3 cm nei pazienti trattati con SMT/w 0.48 mg /kg/sett;
- c. 11,9 cm \pm 3,5 cm nei pazienti trattati con SMT/w 0.66 mg /kg/sett;
- d. 12,5 cm \pm 2,1 cm nei pazienti trattati rh-G/d 0.034 mg/kg/die.

Per quanto riguarda la farmacodinamica, il livello plasmatico di *Insulin Growth Factor 1* (IGF-1), che media gli effetti metabolici del GH, è risultato sempre maggiore nei pazienti trattati, a qualsiasi posologia, con SMT/w rispetto a quelli trattati con rh-GH/d. IGF-1 aumenta linearmente durante i 12 mesi di esposizione al

trattamento in tutti i gruppi: tale aumento si è mantenuto sempre all'interno di < 2 SDS, tranne in un paziente, trattato con SMT/w alla posologia di 0,66 mg/kg/sett.

Per quanto riguarda gli eventi avversi possibilmente, probabilmente o certamente legati al trattamento, questi si sono verificati nello 0% dei pazienti trattati con rh-GH/d e nel 21,4% di quelli con SMT/w: in particolare nel 15,4% con 0,25 mg/kg/sett, nel 13,3% con 0,48 mg/kg/sett e nel 35,7% con 0,66 mg/kg/sett.

L'efficacia e la sicurezza di somatogon è stata inoltre studiata in un RCT di fase 3, in aperto multicentrico (83 centri in 21 paesi) della durata di 12 mesi su un'ipotesi di NON INFERIORITA' della posologia 0,66 mg/kg/sett versus rh-GH in somministrazione quotidiana alla posologia 0,034 mg/kg/die. La non inferiorità era raggiunta se la differenza di crescita staturale tra il gruppo di pazienti trattati con il farmaco in studio e quello trattato con rh-GH/d era \geq di -1,8 cm/anno come limite inferiore dell'IC95%.

Sono stati arruolati 224 bambini in età prepubere (3-11 aa se maschi e 3-10 se femmine) con deficit di GH definita come altezza ridotta, deficit di accrescimento, IGF-1 basale \geq 1SD sotto la media standardizzata per sesso ed età (IGF-1 \leq -1 SDS). Sono stati esclusi bambini con pregressa neoplasia o chemioterapia, con BMI < -2 SDS standardizzate per sesso ed età, con positività di anticorpi anti rh-GH al baseline, con nanismo psicosociale, con alterazioni cromosomiche (compreso: S. di Turner, S. di Laron, S. di Noonan, S. di Prader-Willi, S. di Silver-Russel, mutazione/delezione del gene SHOX, displasia scheletrica), neonati piccoli (peso e/o altezza alla nascita < -2 SDS per età gestazionale) e pazienti precedentemente trattati con hr-GH.

Dopo una fase di screening i pazienti sono stati randomizzati al farmaco in studio (109 pz) o a rh-GH/d. Al termine del 12° mese anche i pazienti trattati con rh-GH/d sono passati a SMT/w ed hanno partecipato alla estensione dello studio a 5 aa.

Al 12° mese i pazienti in SMT/w hanno presentato un incremento della statura (valutata con il metodo dei quadrati minimi) di 10,1 cm mentre i pazienti trattati con hr-GH quotidiano di 9,78 cm, con una differenza +0,33 cm (IC95% da -0,24 a +0,89). Sulla base di questi valori, dato che il limite di non inferiorità era fissato a -1,8 cm, somatogon 0,66 mg/kg/sett ha dimostrato la non inferiorità rispetto a rh-GH in somministrazione quotidiana alla posologia 0,034 mg/kg/die.

Sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, al termine del 12° mese di terapia non sono emersi elementi di preoccupazione per il farmaco in oggetto. Da segnalare però che il dolore nel sito di inoculo, è risultato numericamente (seppur non statisticamente) più frequente nei pazienti con SMT (39,4%) rispetto a quelli con rh-GH/d (25,2%). Se al dolore si aggiungono anche il prurito e l'eritema nel sito di inoculo tale differenza (53,2% vs 25,2%) diventa statisticamente significativa (< 0,0001).

Infine, sono stati recentemente pubblicati i risultati dell'estensione a 5 aa dello studio di *dose finding*, (concluso da 35 dei 53 pazienti inizialmente arruolati) che confermano l'efficacia e la sicurezza del farmaco anche nel lungo termine (*Zadik Z, 2023*).

2.9. Sirolimus per il trattamento della linfangioleiomiomatosi sporadica con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione

Argomento non discusso per mancanza di tempo.

2.10. Baricitinib: aggiornamento Documento dermatite atopica

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di baricitinib per il trattamento della DA da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica e approva l'aggiornamento del Documento di indirizzo regionale n 340: "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 regionale sui farmaci in biologici in dermatologia. Baricitinib è classificato in classe H/RNRL prescrivibile da parte di Centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo e compilazione della scheda cartacea che definisce i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (GU 157 del 7 luglio 2023).

2.11. Baricitinib: approvazione della Scheda di prescrizione nell'alopecia areata

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha approvato la proposta di integrazione della scheda di prescrizione cartacea che meglio specifica i criteri di rimborsabilità stabiliti da AIFA per baricitinib nel trattamento dell'alopecia areata.

2.12. Risankizumab nel trattamento della Malattia di Crohn

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di risankizumab per l'estensione di indicazione terapeutica "trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica" e approva l'aggiornamento della Raccomandazione 4 del Documento regionale n. 324 "Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell'adulto" in corso di aggiornamento.

Il farmaco è rimborsato in classe H RRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (gastroenterologo, internista) con Scheda di prescrizione cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (GU 214 del 13 settembre 2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si riporta di seguito il testo delle raccomandazioni approvate.

Quesito 4

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?
Quali i criteri di scelta tra i farmaci biologici disponibili?
Quali i dati di sicurezza dei farmaci biologici?**

RACCOMANDAZIONE

Il GdL ritiene che la terapia con farmaco biologico debba essere considerata:

◆ nei **pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**

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

il farmaco biologico potrà essere associato o meno alla terapia convenzionale (5-ASA e/o steroidi e/o immunosoppressori) in rapporto al quadro clinico o al suo andamento.

In particolare, pur in assenza di interazioni farmacologiche, il GdL raccomanda la sospensione dello steroide e, quando il trattamento con biologico è stabilizzato, di valutare l'opportunità di continuare con la restante terapia convenzionale;

◆ nei **pazienti con MC attiva perianale semplice recidivante o complessa** in presenza di mancata risposta a terapia chirurgica ed antibiotica.

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

◇ **adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC,** indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- solo infliximab ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella MC attiva fistolizzante ed è l'unico anti-TNFα registrato per l'uso in questa condizione,
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;
- le formulazioni di infliximab e vedolizumab per somministrazione sottocutanea possono essere considerate nei pazienti con risposta clinica stabile dopo l'infusione di almeno due dosi per via endovenosa.

◇ **l'uso di vedolizumab, ustekinumab e risankizumab come prima linea biologica** può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati da AIFA (**intolleranza/controindicazioni agli anti-TNFα**) e in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta fra i tre dovrà considerare la presenza di comorbidità (es. psoriasi a placche per ustekinumab e risankizumab e artrite psoriasica per risankizumab).

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) **e**
- con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere riservata nella scelta della strategia terapeutica con farmaci biologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con comorbidità anche sulla base della scheda tecnica.

Il GdL infine concorda che l'uso di un farmaco biologico come prima terapia farmacologica (approccio *top-down*) debba essere riservato a casi altamente selezionati di MC attiva in presenza di almeno un fattore suggestivo di andamento aggressivo e invalidante della malattia. Tale approccio terapeutico, si configura *off-label* e come tale va gestita la richiesta del farmaco.

3.1. Cenobamato: rivalutazione della decisione relativa alle modalità di erogazione su richiesta degli specialisti neurologi

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- delle valutazioni espresse nella riunione del 17 novembre 2022 in occasione dell'inserimento di cenobamato in PTR, integralmente riportate nella Determina n. 1440 del 26 gennaio 2023 di aggiornamento del Prontuario, in particolare per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza del farmaco, a cui era conseguita la sua collocazione in esclusiva erogazione diretta in modo da consentire un monitoraggio più stretto dei pazienti, anche tenuto conto della allora recente disponibilità del farmaco per l'uso clinico;
- della esperienza di impiego maturata dagli specialisti neurologi che trattano le epilessie nella Regione Emilia-Romagna;
- della richiesta avanzata dagli stessi di prevedere la possibilità di distribuzione del farmaco anche attraverso la DPC al fine di facilitare i pazienti che a causa di difficoltà logistico-organizzative (es. distanza dai punti di distribuzione diretta delle Aziende sanitarie, impossibilità a guidare) hanno difficoltà ad approvvigionarsi del farmaco;
- del fatto che non sono emerse nuove criticità relative alla sicurezza di cenobamato;
- del regime di fornitura mediante prescrizione ripetibile limitativa (RRL) del farmaco, individuato in fase di negoziazione, in base al quale la prima prescrizione ed i successivi rinnovi possono avvenire esclusivamente da parte dei Centri ospedalieri o degli specialisti neurologi che operano in regime SSN;
- della casistica e numerosità dei pazienti attualmente in trattamento con cenobamato nella Regione Emilia-Romagna

ritiene che:

- ai fini di assicurare un monitoraggio puntuale durante la fase di titolazione della dose del farmaco, debba essere previsto, obbligatoriamente, il mantenimento in carico alla distribuzione diretta delle Aziende sanitarie di tutti i pazienti che iniziano il trattamento con il farmaco;
- a livello delle singole Aziende sanitarie debbano essere individuate le modalità attuative più idonee, in coerenza con i percorsi in essere, per garantire in modo puntuale la fornitura del farmaco ai pazienti in mantenimento che presentano oggettive difficoltà a recarsi presso i punti di distribuzione diretta per ritirarlo.

La CRF dà mandato alla Segreteria scientifica di condividere le decisioni assunte con gli specialisti ed i Servizi/Dipartimenti farmaceutici delle Aziende sanitarie ai fini di poterle renderle pienamente operative.

3.2. Aggiornamento dei Piani Terapeutici web based AIFA di dapagliflozin, empagliflozin e sacubitril/valsartan per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco recepisce l'aggiornamento dei Piani Terapeutici web based AIFA di dapagliflozin, empagliflozin e sacubitril/valsartan per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

In particolare, i tre Piani Terapeutici sono stati aggiornati al fine di prevedere, in scheda di eleggibilità, l'inserimento della terapia con una delle due glicoflozine approvate per il trattamento dello scompenso cardiaco dopo aver verificato la mancata o insufficiente risposta ad un trattamento precedente con sacubitril/valsartan e viceversa.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 08.05.2024