



Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 14 marzo 2024 ore 14:30 – 18:56

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

La Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo e la Dott.ssa Alessandra Sforza hanno partecipato dalle 15:23. Il Dott. Nicola Cosimo Facciolongo ha partecipato fino alle 18:19, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 18:00.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Ha partecipato in qualità di uditore la Dott.ssa Marta Morotti.

1.1. Tematiche di carattere generale

Non sono state discusse tematiche di carattere generale.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

**CARCINOMA UROTELIALE AVANZATO O METASTATICO, IN PROGRESSIONE DOPO CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO
E UN TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per enfortumab vedotin per il “trattamento in monoterapia di pazienti adulti con cancro uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco, approvando la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO come di seguito riportato.

Con determina n. 458/2023 pubblicata in GU n.161 del 12-07-2023, al farmaco 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 alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

[50_PADCEV_16978_+scheda_innovativita_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Enfortumab vedotin è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

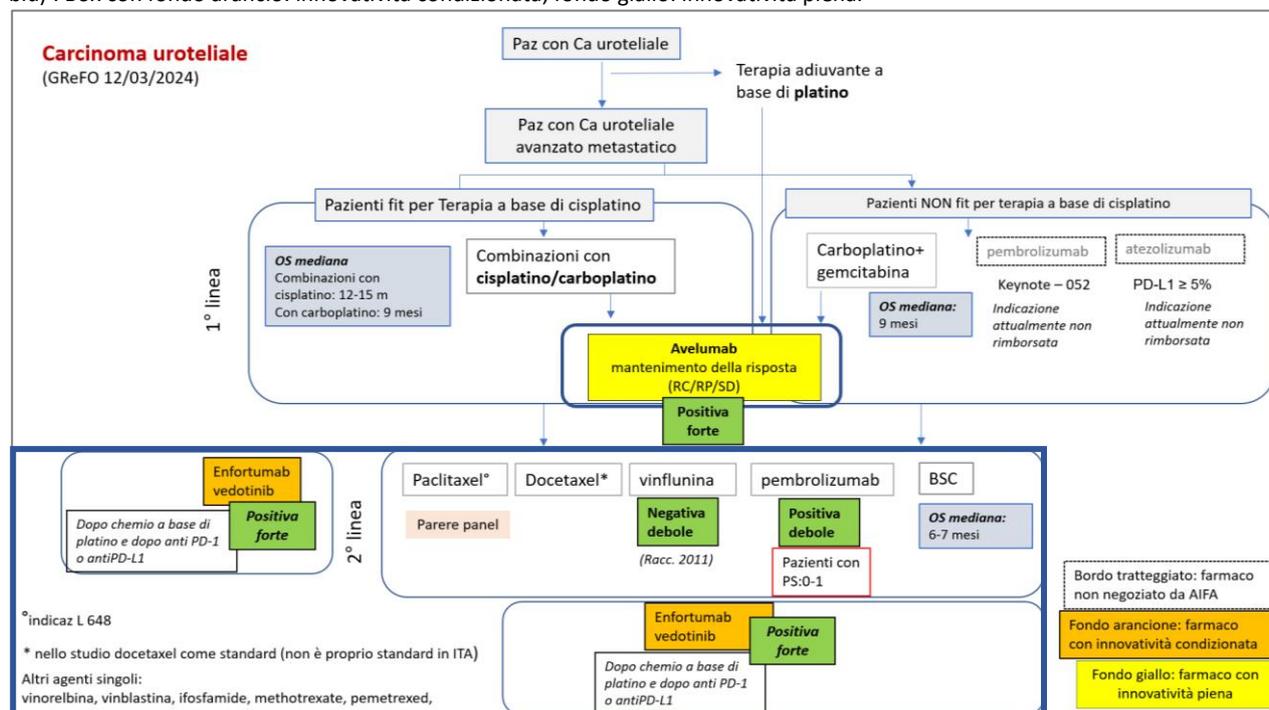
Trattamento: enfortumab vedotin (dopo chemioterapia a base di platino e un trattamento immunoterapico, avelumab in mantenimento o pembrolizumab in 2° linea)

Raccomandazione:

“Nei pazienti con carcinoma uroteliale, localmente avanzato o metastatico in **progressione dopo chemioterapia a base di platino** e un trattamento **immunoterapico** (avelumab in mantenimento o pembrolizumab in 2° linea), **enfortumab vedotin deve essere utilizzato.**”

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, focus sui pazienti in progressione dopo chemioterapia a base di platino e un trattamento immunoterapico (cornice blu) . Box con fondo arancio: innovatività condizionata; fondo giallo: innovatività piena.



**CARCINOMA EPATOCELLULARE (HCC) AVANZATO O NON OPERABILE,
IN PAZIENTI NON SOTTOPOSTI A PRECEDENTE TERAPIA SISTEMICA**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per durvalumab in associazione a tremelimumab, per “il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC) avanzato o non resecabile” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco, ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

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

Per la nuova indicazione di durvalumab non è stato richiesto il requisito di innovatività AIFA.

Trattamento: durvalumab+tremelimumab (nuova raccomandazione)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con durvalumab+tremelimumab deve essere utilizzato”

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

Trattamento: atezolizumab+bevacizumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con atezolizumab+bevacizumab deve essere utilizzato”.

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

Nota del Panel:

Il panel per durvalumab/tremelimumab ha formulato la stessa raccomandazione, positiva forte, come per atezolizumab+bevacizumab (trattamento che ha ricevuto l'innovatività piena da AIFA). Il Panel ritiene che la scelta fra le due terapie di associazione, fra due immunoterapici o fra un immunoterapico e un antiangiogenetico, possa avvenire sulla base delle caratteristiche dei pazienti e delle comorbidità in relazione ai rispettivi profili di tossicità. Non sono stati individuati criteri di scelta secondo il principio di costo/opportunità poiché i due trattamenti potrebbero essere utilizzati in popolazioni diverse.

In aggiunta ai risultati dei relativi studi registrativi (Himalaya per atezolizumab + bevacizumab e Imbrave 150 per durvalumab+tremelimumab), sono disponibili aggiornamenti sulla sopravvivenza globale, in particolare l'aggiornamento dello studio registrativo su durvalumab+tremelimumab, ad un follow up di 4 anni, ha mostrato, per questa associazione un vantaggio, statisticamente significativo e clinicamente rilevante, in termini di OS con un incremento del 10% di sopravvissuti a 4 anni (25% vs 15%) rispetto a sorafenib. L'aggiornamento disponibile dello studio Himalaya, ad un follow up mediano a 15.6 mesi, ha mostrato un incremento di sopravvissuti a 18 mesi pari al 12% per atezolizumab + bevacizumab rispetto a sorafenib (52% vs 40%) anche il risultato di atezolizumab + bevacizumab è statisticamente significativo e clinicamente rilevante.

Trattamento: sorafenib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con sorafenib **non dovrebbe essere** utilizzato”.

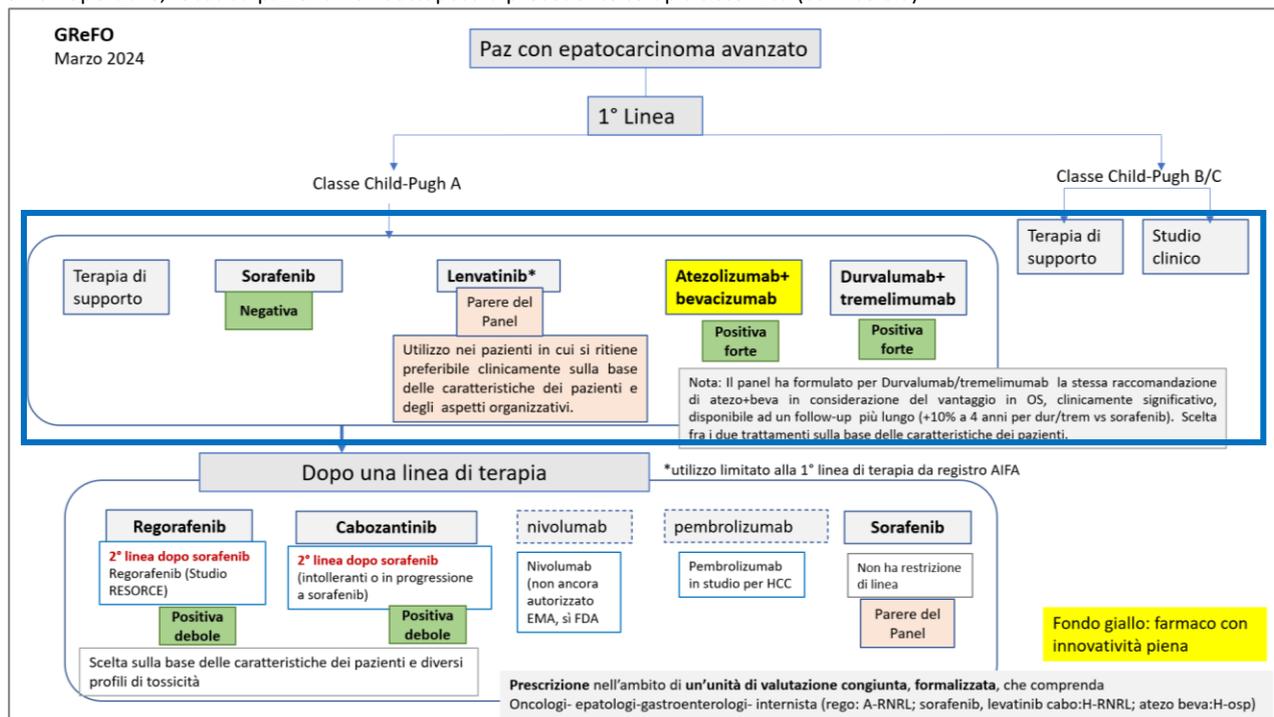
Raccomandazione **NEGATIVA**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO-SFAVOREVOLE**.

Trattamento: lenvatinib

Parere del panel:

“Non sono disponibili studi di confronto diretto tra lenvatinib e la nuova terapia standard per il trattamento dell'epatocarcinoma avanzato, non operabile, in 1° linea di terapia. Il Panel ritiene che l'utilizzo di lenvatinib possa avvenire per i pazienti in cui tale farmaco sia ritenuto clinicamente preferibile sulla base delle caratteristiche dei pazienti e degli aspetti organizzativi”.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non operabile, focus su pazienti non sottoposti a precedente terapia sistemica (cornice blu)



Modalità di prescrizione

La CRF conferma che, come definito per gli altri farmaci già disponibili per il trattamento dell'epatocarcinoma (sorafenib, lenvatinib, regorafenib e cabozantinib; atezolizumab in associazione a bevacizumab) la prescrizione di durvalumab in combinazione con tremelimumab debba avvenire nell'ambito di un'unità di valutazione che garantisca:

- la gestione multidisciplinare di tale patologia, da parte degli specialisti coinvolti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, infettivologo, radioterapista, etc), che garantisca il follow-up e la gestione degli eventi avversi;
- l'inserimento dei dati prescrittivi nel DB oncologico anche ai fini di un uso appropriato delle risorse. La scelta del centro prescrittore nell'ambito del gruppo multidisciplinare potrà essere definita in rapporto alle condizioni locali, considerando anche degli aspetti organizzativi.

2.2. Dapagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di dapagliflozin al trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico con frazione di eiezione conservata. 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 dapagliflozin nell' "insufficienza cardiaca cronica sintomatica".¹

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

- un bisogno terapeutico moderato;
- un valore terapeutico aggiunto moderato;

¹ contestualmente è stato chiuso a nuove prescrizioni il Piano terapeutico web based AIFA per la prescrizione di dapagliflozin nella insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta. Tale Piano terapeutico rimane attivo esclusivamente per il rinnovo delle prescrizioni nei pazienti già in trattamento.

- 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/20142/2291368/15_FORXIGA_scheda_innovativita_GRADE.pdf

In analogia con quanto deciso per empagliflozin (Determina di aggiornamento del PTR n. 19183 del 13/09/2023), sono confermate:

- la prescrizione per l'indicazione nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico da parte degli specialisti che operano nell'ambito degli Ambulatori dello scompenso già identificati dalla Regione Emilia-Romagna
- l'erogazione per tale indicazione attraverso la distribuzione diretta.

Come già più volte ricordato, la CRF sottolinea l'importanza che la decisione di aggiungere dapagliflozin 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 dapagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente per altra indicazione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ad oggi, nessuna delle classi di farmaci utilizzate comunemente nel trattamento dello scompenso cardiaco (diuretici, ACE inibitori/ARB, ARNI, anti-aldosteronici) presenta studi che ne abbiano dimostrato in modo chiaro un effetto in termini di riduzione della mortalità e morbilità nei pazienti con frazione di eiezione preservata.

Dapagliflozin è il secondo SGLT2 inibitore, dopo empagliflozin, ad essere approvato e rimborsato SSN per il trattamento dello scompenso a frazione di eiezione preservata (FE >40%).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione, mediante procedura centralizzata, di dapagliflozin per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico a frazione di eiezione preservata si è basata principalmente sui risultati dello studio DELIVER [Solomon SD et al. NEJM 2022].

Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco che ha arruolato 6.263 pazienti che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere dapagliflozin o placebo in add on alla terapia in corso per l'insufficienza cardiaca.

I criteri di inclusione principali dello studio erano rappresentati da: un'età ≥ 40 anni, una diagnosi documentata di scompenso cardiaco stabilizzato, in classe funzionale NYHA II-IV, evidenza di malattia strutturale all'imaging, una frazione di eiezione $>40\%$, livelli plasmatici di NT-proBNP > 300 pg/ml (o >600 pg/ml nei pazienti con fibrillazione atriale).

Era consentito l'arruolamento sia di pazienti ambulatoriali che ricoverati; purché non avessero avuto necessità di terapia per via ev (compresi i diuretici) nelle 12 ore precedenti l'arruolamento e nelle 24 ore precedenti la randomizzazione.

I criteri di esclusione principali erano rappresentati da: una diagnosi di diabete mellito di tipo 1, valori di eGFR < 25 ml/min/1,73 mq, una pressione sistolica <95 mmHg o ≥ 160 mmHg se non trattata con almeno 3 antipertensivi o ≥ 180 mmHg indipendentemente dalla terapia, una storia di: infarto del miocardio, angina instabile; rivascolarizzazione coronarica, ablazione per fibrillazione/flutter atriale, valvuloplastica/sostituzione valvolare nelle 12 settimane precedenti o programmati, ictus o TIA nelle 12 settimane precedenti, BMI >50 kg/mq.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 72 anni circa ed una frazione di eiezione media del ventricolo sinistro (LVEF) pari al 54%.

Il 74% nel braccio dapagliflozin (DAPA) ed il 77% nel braccio placebo avevano una insufficienza cardiaca di classe NYHA II; il 26% dei pazienti nel braccio DAPA ed il 23% nel braccio placebo una classe NYHA III. I pazienti in classe funzionale NYHA IV erano lo 0,3%.

Il 34% dei pazienti aveva una LVEF tra 40% e 50%; il 36% tra il $\geq 50\%$ e $< 60\%$ ed il 30% $\geq 60\%$; il 45% dei pazienti era affetto da DM di tipo 2, l'88% era iperteso, il 45% aveva un BMI ≥ 30 kg/mq ma non oltre 50 kg/mq.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica per lo scompenso:

- il 77% dei pazienti assumeva un diuretico dell'ansa
- il 37% un ACE inibitore
- il 36% un sartano
- l'83% un beta-bloccante
- il 43% un antialdosteronico
- il 5% un ARNI

Lo studio ha avuto una durata mediana di 2,3 anni (range, interquartile 1,7 a 2,8).

L'esito primario di efficacia era rappresentato da un endpoint composito di "worsening" dello scompenso² + morte per cause cardiovascolari ed è stato valutato secondo analisi "time to first event".

Risultati principali:

"Worsening" dello scompenso + morte per cause cardiovascolari (esito primario): il 16,4% di pazienti con DAPA vs il 19,5% nel braccio placebo ha raggiunto l'esito, HR 0,82 [95%, CI da 0,73 a 0,92], con una differenza assoluta tra i bracci pari a -3,1% ed un NNT calcolato di 32.

Nello studio sono state valutate le singole componenti dell'esito primario, tra le quali solo la differenza nei ricoveri per scompenso tra i bracci DAPA e placebo è risultata statisticamente significativa; in particolare, per tale esito, la differenza in termini assoluti tra i bracci è stata pari a -2,8% [HR 0,77, 95% CI da 0,67 a 0,89] a favore di DAPA.

2.3. Nirmatrelvir/ritonavir per il trattamento precoce del COVID-19

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerato l'esito della negoziazione di nirmatrelvir/ritonavir da parte di AIFA, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR per l'indicazione rimborsata SSN nel "trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa".

Il farmaco è classificato in classe A RNR PHT. È previsto che la prescrizione avvenga:

- da parte dei Centri individuati per la prescrizione degli antivirali per il trattamento del COVID-19, attraverso il Registro web based AIFA dedicato,
- da parte dei MMG, di un medico delle USCA o altro medico incaricato per tale prescrizione, mediante ricetta DEMA e compilazione del Piano Terapeutico AIFA.

in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall'Agenzia (G.U. n. 296 del 20.12.2023).

Tali strumenti prescrittivi sono stati attivati da AIFA durante la fase emergenziale e sono stati aggiornati rispetto alle successive modifiche che hanno interessato l'RCP del farmaco.

Rimangono, invece, invariati i criteri di eleggibilità al trattamento definiti nelle fasi iniziali di utilizzo del farmaco.

La CRF ritiene che l'utilizzo degli antivirali disponibili per il trattamento del COVID-19 debba avvenire in accordo con le considerazioni riportate nel Documento PTR n. 345 "Documento di indirizzo regionale. Farmaci antivirali nella terapia del COVID-19 nell'adulto".

Tenuto conto della necessità di iniziare la terapia con il farmaco il prima possibile e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, la CRF raccomanda che le Aziende sanitarie individuino la modalità organizzativa più idonea ad assicurare il rispetto di tali tempistiche, anche durante il finesettimana ed i periodi caratterizzati da festività ricorrenti.

² Il "worsening" era definito come necessità di ricovero non programmato o di visita urgente per scompenso cardiaco.

2.4. Secukinumab nelle spondiloartriti assiali non radiografiche, tofacitinib e upadacitinib nella spondilite anchilosante: esito della valutazione da parte del GdL farmaci biologici in reumatologia.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'estensione delle indicazioni di:

- secukinumab per il “trattamento delle spondiloartriti assiali non radiografiche attiva con segni oggettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (CRP) e/o da immagini di risonanza magnetica (MRI) in adulti con risposta inadeguata ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)”;
- tofacitinib e upadacitinib per il “trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale”.

Secukinumab è rimborsato in classe H RRL (G.U. n. 177 del 26 luglio 2021) e può essere prescritto dai centri ospedalieri e da specialisti (dermatologo, reumatologo, internista) con scheda cartacea secondo i criteri di rimborsabilità e sicurezza definiti da AIFA;

Tofacitinib e upadacitinib sono classificati in classe H RNRL (rispettivamente con G.U. n. 127 del 1 giugno 2023 e G.U. n. 185 del 9 agosto 2022) e possono essere prescritti da centri ospedalieri o da specialisti (dermatologo, reumatologo, gastroenterologo, internista) con scheda cartacea secondo i criteri di rimborsabilità e sicurezza definiti da AIFA (G.U. n. 126 del 31 maggio 2023);

Inoltre, la CRF ha approvato l'aggiornamento della Raccomandazione n. 5 relativa ai criteri di scelta fra i biologici disponibili e alla nuova Raccomandazione n. 6 relativa al posto in terapia dei farmaci della classe JAK inibitori (tofacitinib e upadacitinib) del Documento PTR n. 277 “Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell'adulto”.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Si riporta di seguito il testo delle raccomandazioni approvate.

Quesito 5

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)?

Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili?

Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (**anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab**), **considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN**, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
 - presenza di malattia attiva definita come segue:
 - ◆ **per la spondilite anchilosante (SA):** malattia attiva (BASDAI ≥ 4) da almeno 4 settimane
 - ◆ **per la SpAa-nonRx:** malattia attiva (BASDAI ≥ 4) da almeno 4 settimane, **e uno fra:**
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
 - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).
- Nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi (la prescrizione prevede la compilazione del PT AIFA).

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale.

Premesso che i dati di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-TNF alfa sono più consolidati, in assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α e inibitore dell'interleuchina 17A) ed all'interno della classe degli anti-TNF α , 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.

Quesito 6

**Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?
Quali i dati di sicurezza?**

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e rimborsate SSN per il trattamento della Spondilite anchilosante e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che fra i **tsDMARDs (tofacitinib e upadacitinib) disponibili**, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro nei pazienti che hanno fallito* il trattamento con uno o più bDMARDs.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, **tofacitinib e upadacitinib** dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, **solo** al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, **nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA** e cioè:

- età ≥ 65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, nei pazienti adulti, potranno essere prescritti a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia convenzionale ed al fallimento* di almeno 1 anti TNF α .

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell'aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell'AR.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **anche nell'ambito di questa classe**, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

* 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.

2.5. Proposta di modifica del Documento PTR 340 sul trattamento della Dermatite atopica nell'adulto

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole alla modifica del Documento regionale n 340 su "I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori", In particolare per quanto riguarda le considerazioni espresse dal GdL regionale sulla scelta fra dupilumab e tralokinumab.

La CRF condivide la necessità di rendere subito disponibili tali modifiche.

2.6 Selumetinib nel trattamento del neurofibroma plessiforme (NP) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco tenuto conto dell'inizio della commercializzazione del farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di selumetinib in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (NP) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.

Il farmaco è in classe H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neuropsichiatra infantile e oncologo (GU 18 del 23.01.2024).

Poiché la neurofibromatosi rientra tra le malattie rare per le quali sono individuati Centri regionali per la diagnosi, trattamento e follow up, la CRF ritiene che la prescrizione di selumetinib per tale indicazione debba essere riservata ai Centri individuati nell'ambito della Rete dei Centri per le malattie rare della Regione Emilia-Romagna.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica rara, autosomica dominante, causata da mutazioni germinali nel gene soppressore del tumore NF1 che codifica una proteina neurofibromina.

I Neurofibromi Plessiformi (NP) sono i tumori benigni più comuni che si manifestano in circa il 20%-50% dei pazienti con NF1. Essi possono svilupparsi lungo le terminazioni nervose in qualsiasi parte del corpo e si possono localizzare in corrispondenza dell'orbita, del viso, degli arti superiori e inferiori, della schiena, torace, addome, del plesso brachiale del collo e/o del plesso lombosacrale. I NP crescono più rapidamente durante il primo decennio di vita con tassi mediani di crescita del NP che vanno dal 2,8%/anno al 15,0%/anno³.

Raramente i PN diminuiscono spontaneamente di volume e la loro crescita di volume è associata a morbilità e mortalità⁴. Attualmente le uniche opzioni disponibili per questi pazienti sono la gestione del dolore e l'escissione chirurgica, ma in realtà, la maggior parte dei tumori è considerata inoperabile e la resezione mai completa per la vicinanza a strutture vitali e l'alto rischio di danno iatrogeno alle terminazioni nervose coinvolte e ai tessuti molli circostanti.

Dati provenienti da studi su bambini o adolescenti indicano stime di prevalenza di 18-34 casi su 100.000 abitanti (fonte EPAR EMA) e una incidenza di 1 caso su 2.500-3.000 nati.

Selumetinib è un inibitore selettivo delle chinasi 1 e 2 della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MEK 1/2). Il blocco dell'attività di MEK e della via metabolica RAF-MEK-ERK può inibire la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali in cui la via metabolica RAF-MEK-ERK è attivata. È disponibile in capsule da 10 e 25 mg e viene assunto per via orale due volte al giorno alla dose di 25 mg/m² di superficie corporea (BSA).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata per il trattamento dei NP si è basata principalmente sui risultati di uno Studio di fase II, multicentrico (centri USA con coordinamento *del National Cancer Institute-Paediatric Branch Oncology*) in aperto a braccio singolo che ha valutato efficacia e sicurezza di selumetinib in 50 bambini con NF1 e Neurofibromi Plessiformi (NP) non operabili, che presentavano almeno una comorbilità correlata a NP (*Studio SPRINT -Stratum 1- Gross AM NEJM 2020*).

I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di bambini o adolescenti di età ≥ 2 aa e ≤ 18 aa, di superficie corporea (BS) $\geq 0,55$ m², con capacità di deglutire capsule intere e con una diagnosi di NF1 (secondo i criteri della *Consensus Conference* dell'NIH). Il neurofibroma target doveva essere considerato inoperabile e misurabile alla RM (almeno 3 cm); i pazienti dovevano avere un buon PS, una buona funzionalità ematologica, epatica, renale e cardiaca e PA adeguata. In questo studio, selumetinib è stato somministrato alla dose di 25 mg/m² per via orale ogni 12 ore per cicli di 28 giorni senza interruzione fra un ciclo e l'altro. Come esito primario è stato valutato il tasso di risposta obiettiva (ORR), definita come % di pazienti con

³ European Medicines Agency – CHMP Assessment Report EMEA/H/C/005244/0000 (2021)

⁴ NICE Guidance HST20 (2022)

risposta completa o che riducevano il volume del NP di almeno il 20% dal baseline (risposta parziale) alla MRI volumetrica; tale risposta doveva essere confermata a 3-6 mesi dalla prima valutazione. Le valutazioni venivano eseguite prima del ciclo 5, 9, 13, 17, 21, 25 e successivamente ogni 6 cicli.

Fra gli esiti secondari principali sono stati valutati il dolore (scala NRS-11), la capacità motoria (test 6MWT), la capacità respiratoria (FEV1) e il miglioramento della qualità della vita (QoL) a seconda della localizzazione del NP.

L'età mediana dei pazienti arruolati era di 10 aa (range 3,5 -17,4), il volume mediano del NP target era di 487 ml; in 21 pazienti il NP era di tipo progressivo, i NP target erano localizzati principalmente nel collo, tronco e arti inferiori. Rispetto ai trattamenti pregressi, 28 pazienti in passato erano stati sottoposti ad un intervento chirurgico correlato alla presenza del NP e 31 pazienti erano stati trattati con peg-interferon o imatinib.

L'analisi centrale dei dati da parte del NCI-POB mostra che il tasso di risposta obiettiva (esito primario) è stato raggiunto dal 66% dei pazienti trattati con selumetinib (IC95% 51,2 - 78,8) e la migliore variazione (mediana) rispetto al basale del volume PN target è stata di -27,85%. La risposta sembra duratura e indipendente dallo stato PN al momento dell'arruolamento.

I pazienti hanno assunto il farmaco mediamente per 36 cicli di 28 giorni (range, da 0 a 47) e il tempo mediano alla risposta è stato di 8 cicli (range 4 - 20).

L' 88% dei pazienti responder (27/33) ha mantenuto una riduzione del 20% del volume del NP ad follow up mediano di 24 cicli.

L'esatta dimensione dell'effetto del trattamento con selumetinib sul volume/tasso di crescita del PN non è nota, tuttavia, il CHMP presume che ci si possa aspettare un ORR (dimensione dell'effetto) "reale" compreso tra il 40,0 e il 66,0%, pur con intervalli di confidenza che si estendono dal 26,4% al 78,8%. Inoltre, sebbene lo studio non abbia dimostrato miglioramenti degli esiti clinici valutati, sono stati osservati benefici individuali in un certo numero di pazienti (intensità del dolore, funzione motoria, qualità della vita) confermati dalle valutazioni degli sperimentatori.

La valutazione del profilo di sicurezza di selumetinib si basa sui dati di 74 pazienti pediatrici arruolati nei due studi registrativi SPRINT fase I (n=24) e SPRINT fase II (n=50), con NF1 PN. La durata totale media dell'esposizione al farmaco è stata di 28 mesi. L'età dei soggetti al momento dell'arruolamento variava dai 3 ai 19 anni. La maggior parte degli eventi avversi (EA) osservati sono stati lievi o moderati, ma in due terzi dei pazienti erano di grado ≥ 3 , principalmente: diarrea, aumento della CPK, febbre e vomito. In più di tre quarti dei pazienti sono state osservate interruzioni del trattamento per EA di grado 2. Pertanto, selumetinib non può essere considerato un farmaco ben tollerato in questa popolazione. L'incidenza degli EA gravi nel pool pediatrico è stata del 23%. Oltre l'80% dei pazienti ha interrotto temporaneamente l'assunzione della dose per mancanza di compliance e il 77% ha sospeso il trattamento a causa di eventi avversi.

A causa delle grandi dimensioni della capsula, esiste il rischio di soffocamento nei pazienti giovani, in particolare quelli di età inferiore a 6 anni (vedere RCP). Il produttore sta sviluppando una formulazione adeguata all'età e gli viene richiesto di fornire un aggiornamento dello stato nel contesto dei rinnovi annuali. Rimangono incertezze riguardo al rischio di displasia epifisaria che sarà affrontata nel contesto di studi di post-marketing (PASS).

I dati complessivi sulla sicurezza di selumetinib mostrano comunque reazioni avverse al farmaco coerenti con il profilo di sicurezza noto degli inibitori di MEK 2 (ad es. trametinib).

2.7. Aflibercept intravitreale nel trattamento della retinopatia del prematuro

DECISIONE DELLA CRF

Argomento non discusso per mancanza di tempo.

2.8. Avalglucosidasi alfa per la terapia enzimatica sostitutiva a lungotermine nella malattia di Pompe

Argomento non discusso per mancanza di tempo.

2.9. Risperidone depot a somministrazione mensile per il trattamento della schizofrenia

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, in considerazione:

- della valutazione programmata per la riunione di aprile della formulazione semestrale di paliperidone;
- del fatto che le due nuove formulazioni depot di risperidone e paliperidone hanno indicazione nel trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti;
- della necessità di rendere disponibili tali formulazioni nell'ambito della strategia complessiva per l'utilizzo delle formulazioni long acting dei farmaci antipsicotici,

ha ritenuto di:

- valutare le prove di efficacia e sicurezza disponibili per risperidone depot mensile
- rimandare alla riunione di aprile, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per paliperidone depot semestrale, la decisione relativa all'inserimento in PTR dei due farmaci.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Risperidone depot mensile per uso i.m. è approvato per il "trattamento della schizofrenia in pz adulti nei quali la tollerabilità e l'efficacia di risperidone orale sono state stabilite". Il farmaco è classificato in classe H RNRL, con prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: neurologo, psichiatra (G.U. n. 129 del 05.06.2023). Secondo quanto riportato in RCP, è possibile il passaggio alla somministrazione depot mensile:

- dalla formulazione orale di risperidone, somministrando la prima dose del depot 24 ore dopo l'ultima dose orale;
- dalla formulazione depot a somministrazione ogni 2 settimane

L'RCP riporta le dosi rispettive da somministrare ai fini della transizione.

Al momento attuale sia le formulazioni orali di risperidone che il depot i.m. a somministrazione ogni 2 settimane risultano a brevetto scaduto e sono disponibili farmaci equivalenti.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata di risperidone i.m. mensile si è basata sui risultati dello studio PRISMA 3. [Correll CU et al. Nature 2020]

Si tratta di un RCT di fase III, in doppio cieco multicentrico condotto in pazienti adulti con un episodio acuto di schizofrenia che ha confrontato risperidone depot mensile con placebo.

Ai fini dell'arruolamento i principali criteri di eleggibilità erano rappresentati da: un'età compresa tra 18 e 65 anni, una diagnosi di schizofrenia (secondo DSM-V), con esordio dei sintomi almeno 2 anni prima dello screening, un'anamnesi di esacerbazione acuta o ricaduta nei 2 mesi precedenti lo screening, con un periodo di ricovero non superiore ai 4 mesi nell'ultimo anno. Era previsto l'arruolamento di pazienti ricoverati al momento dello screening, purché il periodo di ospedalizzazione per l'esacerbazione fosse inferiore a 2 settimane. I pazienti dovevano aver avuto in precedenza una risposta clinicamente rilevante ad un farmaco antipsicotico diverso da clozapina e presentare un PANSS total score di 80-120 punti allo screening e al baseline, un PANSS score >4 punti in almeno 2 dei seguenti items: P1 (delirio), P2 (disorganizzazione del pensiero), P3 (manifestazioni allucinatorie), P6 (manie di persecuzione) ed un punteggio sulla scala CGI-S ≥4. Lo studio PRISMA 3 ha incluso complessivamente 438 pazienti che sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere uno dei due dosaggi di risperidone depot (75 o 100 mg i.m. ogni 28 giorni) oppure placebo.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 41,7 anni, una diagnosi di schizofrenia da una media di 15,4 anni, un PANSS total score medio al baseline di 96 punti circa.

Lo studio è durato 12 settimane, al termine delle quali i pazienti potevano essere sottoposti alla visita di follow up o proseguire nello studio di estensione in aperto (durata 52 settimane + 4 di follow up, Filts Y et al. Schizophrenia Research 2022).

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione del PANSS total score a 12 settimane rispetto al baseline; la percentuale di pazienti responder⁵ è stata valutata tra gli esiti secondari. Hanno completato lo studio 290 dei 438 pazienti randomizzati.

Nella estensione in aperto sono stati arruolati in totale 215 pazienti, di cui 174 provenienti dallo studio PRISMA 3 e 41 ex novo in terapia stabile con risperidone per os ad una posologia di 4-6 mg/die.

I pazienti che avevano ricevuto placebo ("unstable patients") in PRISMA 3 sono stati randomizzati a ricevere risperidone depot 75 mg (n=27) o 100 mg (n=28) i.m. ogni 28 giorni; i pazienti già in trattamento con risperidone depot ("stabilized patients") hanno proseguito il trattamento secondo la posologia di assegnazione iniziale (n=58 con la dose di 75 mg i.m. ogni 28 giorni e n=61 con la dose di 100 mg i.m. ogni 28 giorni)⁶.

Dei 41 pazienti ex-novo ("stable patients"), sono stati assegnati alla dose di 100 mg i.m. ogni 28 giorni i pazienti che in precedenza erano in terapia con una dose di risperidone orale compresa tra >4 e 6 mg/die (n=10); alla dose da 75 mg i.m. ogni 28 giorni i pazienti che erano in terapia con una dose di risperidone orale di 4 mg/die (n=31)⁷.

L'obiettivo era di valutare sicurezza ed efficacia del trattamento a lungo termine con risperidone depot mensile.

Principali risultati:

Studio PRISMA 3:

Variazione del PANSS total score a 12 settimane rispetto al baseline (esito primario di efficacia): la variazione media è stata pari a -11,0 punti nel braccio placebo, a -24,6 punti nel braccio che ha ricevuto la dose di risperidone di 75 mg i.m. ogni 28 giorni e a -24,7 punti nel braccio che ha ricevuto la dose di 100 mg i.m. ogni 28 giorni.

La differenza assoluta rispetto al placebo, statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di risperidone depot, è stata pari, rispettivamente, a -13,0 punti [95% CI da -17,3 a -8,8] per il dosaggio di 75 mg e a -13,3 [95% CI da -17,6 a -8,9] per il dosaggio di 100 mg.

La superiorità di risperidone depot mensile verso placebo è stata dimostrata.

Percentuale di pazienti responder a 12 settimane (esito secondario): è stata pari al 20,5% dei pazienti nel braccio placebo, al 59,7% nel braccio risperidone depot 75 mg e al 54,3% nel braccio risperidone depot 100 mg. La differenza rispetto al placebo nella percentuale di responder è stata, rispettivamente, pari a +39,2% [95% CI da 27,5 a 49,2] per il dosaggio di 75 mg e a +33,8% [95% CI da 22,0 a 43,8] per il dosaggio di 100 mg.

Studio di estensione in aperto:

Hanno completato l'estensione 209/215 pazienti arruolati.

Variazione del PANSS total score a 52 settimane vs baseline: è stata pari in media a -20,9 punti nei pazienti "unstable", a -9,8 punti nei pazienti "stabilized" e a -1,8 punti nei pazienti "stable".

I pazienti "unstable" al momento dell'ingresso nell'estensione hanno raggiunto un PANSS total score medio simile ai pazienti stabili e stabilizzati con il depot.

⁵ Pazienti responder: pazienti che hanno ottenuto una riduzione rispetto al baseline del PANSS total score $\geq 30\%$ o che avevano ottenuto un CGI-I score di 2 (molto migliorato) o di 1 (veramente molto migliorato).

⁶ Criteri inclusione nella estensione per i pazienti provenienti da PRISMA 3: pazienti che avevano completato lo studio, compresa la visita di fine trattamento, e che a giudizio dello sperimentatore avevano la necessità clinica di un trattamento a lungo termine con un farmaco antipsicotico.

⁷ Criteri di inclusione nella estensione per i pazienti arruolati ex novo: età compresa tra 18 e 65 anni, diagnosi di schizofrenia (DSM-V), clinicamente stabili al momento dello screening (= PANSS total score <70, CGI-S score ≤ 3), senza sintomi di esacerbazione o ospedalizzazioni secondarie a ricadute nei 3 mesi precedenti lo screening, in terapia di mantenimento con una posologia stabile di risperidone orale di 4-6 mg/die da almeno 4 settimane prima dello screening e che, secondo il giudizio dello sperimentatore, potevano trarre beneficio dal passaggio alla formulazione iniettabile depot.

Percentuale di pazienti responder: è stata pari al 69,1% dei pazienti “unstable”, al 45,4% dei pazienti “stabilized” e al 12,2% dei pazienti “stable”.

Sicurezza. Nello studio a lungo termine, il 19,2% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso. Solo 7/215 hanno tuttavia interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.

I principali eventi avversi segnalati sono stati acatisia (3,7% dei pazienti) e aumento del peso (4,2%), entrambi eventi avversi attesi per risperidone.

2.10. Tezepelumab come trattamento aggiuntivo di mantenimento dell’asma grave

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco,

- **valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili, esprime parere favorevole all’inserimento in PTR di tezepelumab come trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento;**
- **in analogia con quanto già previsto per dupilumab, mepolizumab, omalizumab e benralizumab decide di riservare la prescrizione agli specialisti con documentata esperienza nell’uso degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell’asma grave identificati dalle Aziende sanitarie nel rispetto degli specialisti prescrittori individuati dal Piano terapeutico cartaceo AIFA:**
 - o **pneumologo o allergologo operanti in U.O. di pneumologia, allergologia o medicina interna;**
 - o **pediatri operanti nelle strutture ospedaliere per quanto riguarda l’uso in età adolescenziale**
- **decide per l’erogazione del farmaco mediante esclusiva Distribuzione Diretta, in analogia con le modalità individuate per gli altri anticorpi monoclonali;**
- **tenuto conto della disponibilità di cinque prodotti a base di anticorpi monoclonali (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, tezepelumab), chiede che venga istituito un GdL regionale multidisciplinare per la definizione del posto in terapia di questi farmaci nella terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma allergico grave non adeguatamente controllato.**

Tezepelumab è classificato in classe A-PHT/RRL prescrivibile con piano terapeutico cartaceo AIFA che ne definisce i criteri di rimborsabilità; il farmaco è commercializzato in siringhe e penne preriempite da 210 mg (GU 42 del 20 febbraio 2024).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2λ) che agisce inibendo il legame fra la linfopoiatina timica stromale (TSLP) ed il suo recettore. Il blocco della TSLP da parte di tezepelumab induce la riduzione di un ampio spettro di biomarcatori e citochine correlate all’infiammazione delle vie aeree (ad es. eosinofili ematici, eosinofili nella sottomucosa delle vie aeree, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13). Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 210 mg ogni 4 settimane.

L’infiammazione di tipo 2 è caratterizzata dalla produzione di IL-4, IL-5 e IL-13, spesso in risposta ad allergeni, da eosinofilia, da aumento dei valori del FeNO. Essa si riscontra nel 50% circa dei pazienti con asma grave ed è spesso associata ad atopia. Nell’asma grave di tipo 2 è possibile riscontrare refrattarietà ai corticosteroidi orali (OCS).

Le Linee Guida GINA (aggiornamento 2023) collocano tezepelumab come benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab al 5° step, come add on alla terapia per i pazienti con asma di tipo 2 non controllato dalla terapia inalatoria massimale.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L’indicazione di tezepelumab (TEZE) è stata autorizzata da EMA sulla base dei risultati di:

- un RCT di fase 2b in doppio cieco controllato verso placebo (P), della durata di 52 settimane che ha valutato l’efficacia e la sicurezza di tre diversi dosaggi di TEZE in 552 pazienti adulti di età da 18 a 75 aa

con asma non adeguatamente controllata (*Studio PATHWAY – Corren J et al Am J Respir Crit Care Med. 2019*);

- un RCT di fase 3 in doppio cieco controllato verso P della durata di 52 settimane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di TEZE in 1061 pazienti adulte e adolescenti di età dai 12 agli 80 aa con asma non adeguatamente controllata, (*Studio NAVIGATOR Menzies-Gow A et al. NEJM 2021*);

e dei seguenti **studi di supporto**:

- Studio SOURCE di fase in 3 doppio cieco controllato verso P della durata di 48 settimane che ha valutato l'efficacia di TEZE nel ridurre la dose di steroide orale (OCS) in 150 pazienti adulti di età dai 18 agli 80 aa con asma cronica OCS dipendente (*Wechsler ME et al. Lancet Resp Med 2022*);
- Studio DESTINATION in aperto, di estensione degli RCT NAVIGATOR e SOURCE che ha valutato sicurezza ed efficacia di TEZE a 104 settimane (*Menzies-Gow A et al. Lancet Resp Med 2023*)

Di seguito si descrivono le caratteristiche ed i risultati dell'RCT di fase 3 principale:

- **studio NAVIGATOR:** ha arruolato pazienti di età dai 12 agli 80 anni, con diagnosi di asma da almeno 12 mesi, che assumevano steroidi sistemici (ICS) per via inalatoria a dosi medio/alte (fluticasone ≥ 500 mcg/die o ICS equivalente con o senza LABA) per il controllo dell'asma e di un altro farmaco per il mantenimento (es, LABA, LTRA, teofillina, LAMA, ecc.) da almeno 3 mesi; una pre-BD FEV1 < 80% dell'atteso (< 90% per pazienti dai 12 ai 17 aa) sia alla Visita 2 che alla Visita 2a; almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi (definite da un peggioramento dei sintomi che ha portato ad una ospedalizzazione o ad un accesso al pronto soccorso con prescrizione di corticosteroidi orali (OCS) per almeno 3 giorni consecutivi; ACQ-6 score ≥ 1.5 allo screening. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TEZE (N=529) alla posologia di 210 mg ogni 4 settimane (Q4W) oppure P (N= 532) in *add on* alla terapia di fondo in corso; alla randomizzazione i pazienti sono stati stratificati in base all'età e al paese di provenienza. I pazienti arruolati avevano un pre-BD FEV1 medio pari al 62,7% dell'atteso, il 59.9% dei pazienti aveva avuto due riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti ed il 40% più di due; il 75% assumeva alte dosi di ICS, il 25% dosi medie. Come richiesto dal protocollo tutti i soggetti assumevano farmaci "controller" (98% LABA, 25% LAMA 37% LTRA) e l'associazione più utilizzata era ICS+LABA (nel 49,7% dei soggetti a dosi fisse); il 9,4% assumeva OCS come mantenimento; il 26% dei pazienti aveva una conta media di eosinofili < 150 cellule/microL; il 41% aveva un valore di FeNO medio di 43,8 ppb. **L'esito primario valutato** alla 52° settimana di trattamento era il tasso annualizzato di riacutizzazioni gravi (AAER) definite come un peggioramento dell'asma che ha richiesto l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni, oppure l'accesso al PS per asma con somministrazione di un corticosteroide sistemico; oppure il ricovero per asma. Fra gli esiti secondari principali valutati erano compresi la variazione dal baseline del FEV1 pre-BD e la variazione dello score AQLS- 12 score (qualità della vita).

Risultati

Esito Primario: TEZE 210 mg SC Q4W ha ridotto il tasso di riacutizzazioni gravi (AAER) del 56% rispetto al placebo (OR 0,44 [IC 95% 0,37, 0,53]; in termini assoluti la riduzione è passata da 2,10 a 0,93 AAER/anno. Questi risultati sono statisticamente significativi e sono considerati clinicamente rilevanti. In una analisi per sottogruppi, non stratificata alla randomizzazione, il risultato più favorevole è stato descritto nei pazienti con una conta di eosinofili al basale > 300 cellule/ μ L; in questi pazienti il tasso di riacutizzazioni dell'asma è stato ridotto del 70% (OR 0,30 [IC 95% 0,22, 0,40]); in termini assoluti da 2,66 a 0,79 AAER/anno. Nei soggetti con valori di eosinofili al basale < 300 cellule/ μ L si è osservata una riduzione delle riacutizzazioni del 41% (OR 0,59 [IC 95% 0,46, 0,75]).

Complessivamente l'entità del beneficio del trattamento con tezepelumab aumenta con livelli di eosinofili e FeNO più alti mentre è indipendente dai valori di IgE e dallo "stato allergico" del paziente.

È stata descritta una differenza statisticamente significativa rispetto a P anche per tutti gli esiti secondari valutati.

- **Studio SOURCE.** In questo studio che ha arruolato 150 pazienti con asma cronica dipendenti da un corticosteroide orale a dosi stabili comprese fra 7,5 mg e 30 m/die di prednisone o prednisolone, dopo 48 settimane il gruppo trattato con TEZE 210 mg Q4W ha ridotto maggiormente

la dose di OCS assunta (% di riduzione dal baseline), mantenendo il controllo dell'asma, ma la differenza rispetto al P non ha raggiunto la significatività statistica.

- **Studio DESTINATION.** Lo studio che ha valutato come esito primario la sicurezza, riporta dati di efficacia a 104 settimane (esito secondario) coerenti a quelli osservati negli studi registrativi. Nello specifico descrive il mantenimento di un tasso annualizzato di riacutizzazioni per i pazienti provenienti dallo studio NAVIGATOR di 0,42 (IC 95% da 0,35 a 0,51) e per i soggetti provenienti dallo studio SOURCE di 0,61 (da 0,38 a 0,96).

Riguardo al profilo di sicurezza le reazioni avverse segnalate negli studi registrativi con maggiore frequenza nei pazienti trattati con tezepelumab sono state artralgia (3,8%) e faringite (4,1%). Infine a causa di un numero maggiore di eventi avversi cardiaci gravi osservati nei pazienti trattati con TEZE rispetto al gruppo placebo, ancorchè non sia stato stabilito un nesso causale tra il farmaco e questi eventi, né sia stata identificata una popolazione di pazienti a maggior rischio per questi eventi, in RCP è stata inserita un'avvertenza che raccomanda ai pazienti una particolare attenzione rispetto alla comparsa di segni o sintomi indicativi di un evento cardiaco (ad esempio, dolore toracico, dispnea, malessere, sensazione di stordimento o mancamento) e di rivolgersi immediatamente a un medico se si verificano tali sintomi.

3.1 Foslevodopa/foscarbidopa sc per la Malattia di Parkinson: le proposte dei neurologi del GdL Parkinson DECISIONE DELLA CRF

A completamento delle decisioni assunte nella riunione del 14 febbraio us, la Commissione Regionale del Farmaco approva le considerazioni rispetto ai criteri per la individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento con foslevodopa/foscarbidopa elaborate dal Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento della Malattia di Parkinson. In particolare, il Gruppo di Lavoro ritiene che i criteri di arruolamento dei pazienti dello studio registrativo principale che ha supportato l'approvazione di foslevodopa/foscarbidopa individuino i pazienti candidabili al trattamento con il farmaco:

- malattia di Parkinson in fase avanzata responsiva alla associazione Levodopa/Carbidopa somministrata per via orale, ad una posologia di almeno 400 mg di Levodopa o equivalenti (+ inibitori COMT),
- fluttuazioni motorie non controllate (OFF) per almeno 2,5 ore/die per più di 3 giorni consecutivi.

3.2 Levometadone compresse: inserimento in PTR

Argomento non discusso per mancanza di tempo.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 05 agosto 2024