



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 15 dicembre 2022 ore 14:30 – 19:00

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott. Marco Fusconi, Dott. Giuseppe Longo, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott.ssa Nilla Viani.

Il Dott. Carlo Descovich ha partecipato dalle ore 15.00 fino alle ore 18.05, il Prof. Carlo Ferrari ha partecipato dalle ore 14.30 alle ore 15.00, la Dott.ssa Barbara Gavioli dalle 15.22, il Dott. Giovanni Pinelli fino alle 17.41 per impegni istituzionali concomitanti.

Il Prof. Giulio Marchesini Reggiani ha partecipato fino alle 18.10, la Dott.ssa Marcora Mandreoli ha partecipato dalle 14.30 alle 15.40 e dalle 16.52 alle 19.00.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Hanno inoltre partecipato: il Dott. Matteo Volta, in qualità di referente del Settore Assistenza Ospedaliera per le malattie rare e, per l'Area Governo del Farmaco e dispositivi medici, come uditori, il Dott. Andrea Marchi, la Dr.ssa Elisa Sangiorgi, Professional dell'Area, e la Dott.ssa Szyszko Julia Gabriela.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) RECIDIVATO O REFRATTARIO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tafasitamab in associazione a lenalidomide per "il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) recidivato o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (*Autologous Stem Cell Transplant*, ASCT)", ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO come di seguito riportato. Sono state confermate mediante nuova votazione le raccomandazioni sugli altri trattamenti disponibili per lo stesso setting terapeutico. Tali raccomandazioni sono state approvate dalla CRF.

Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Al farmaco non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività di tafasitamab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/35_MINJUVI_Scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: tafasitamab+lenalidomide

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, tafasitamab in associazione a lenalidomide 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: polatuzumab+bendamustina+rituximab

Raccomandazione:

Il Panel nella valutazione di polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e rituximab, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva) in quanto l’esito delle votazioni eseguite su polatuzumab sono risultate equamente divise fra **negativa debole** e **positiva debole**.

Raccomandazione **SPLIT** - equamente suddivisa fra **positiva debole** e **negativa debole**. La qualità delle prove di efficacia e sicurezza è stata considerata **bassa** e il rapporto fra **benefici e rischi incerto**.

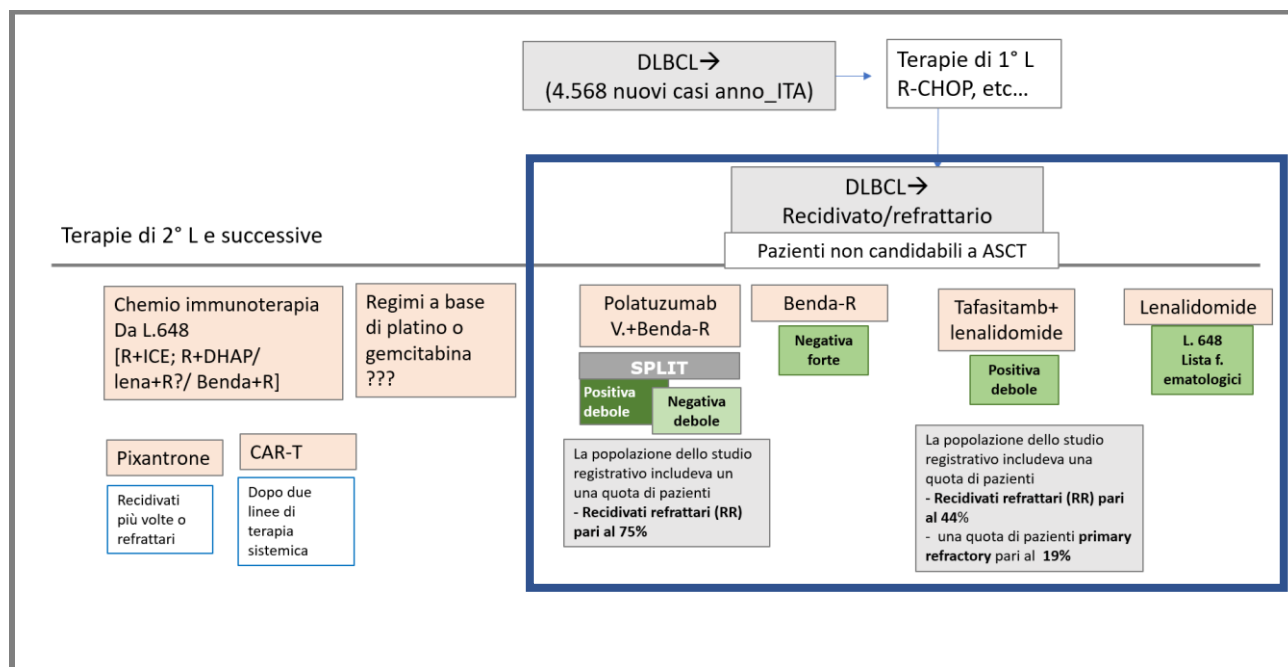
Trattamento: bendamustina+rituximab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, bendamustina in associazione a rituximab non deve essere utilizzato”.

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, pazienti non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (ASCT) (cornice blu)



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

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA) DI NUOVA DIAGNOSI

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per glasdegib in associazione a citarabina a basse dosi (LDAC- low dose AraC, citarabina) per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi *de novo* oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard”, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

Il farmaco è classificato in classe H-RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: oncologo-ematologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: glasdegib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, *de novo*, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard (terapia di induzione per la remissione), glasdegib **non deve/non dovrebbe essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”. Raccomandazione **NEGATIVA** (split fra forte e debole), formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **bassa** e di un rapporto benefici/rischi **incerto**.

Trattamento: citarabina a basse dosi (LDAC)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, *de novo*, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard, citarabina a basse dosi non deve essere utilizzato”.

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

Trattamento: venetoclax in associazione ad agente ipometilante (5-azacitidina/decitabina)

Nuova indicazione terapeutica in corso di negoziazione, l’erogazione è attualmente consentita attraverso la legge 648/96.

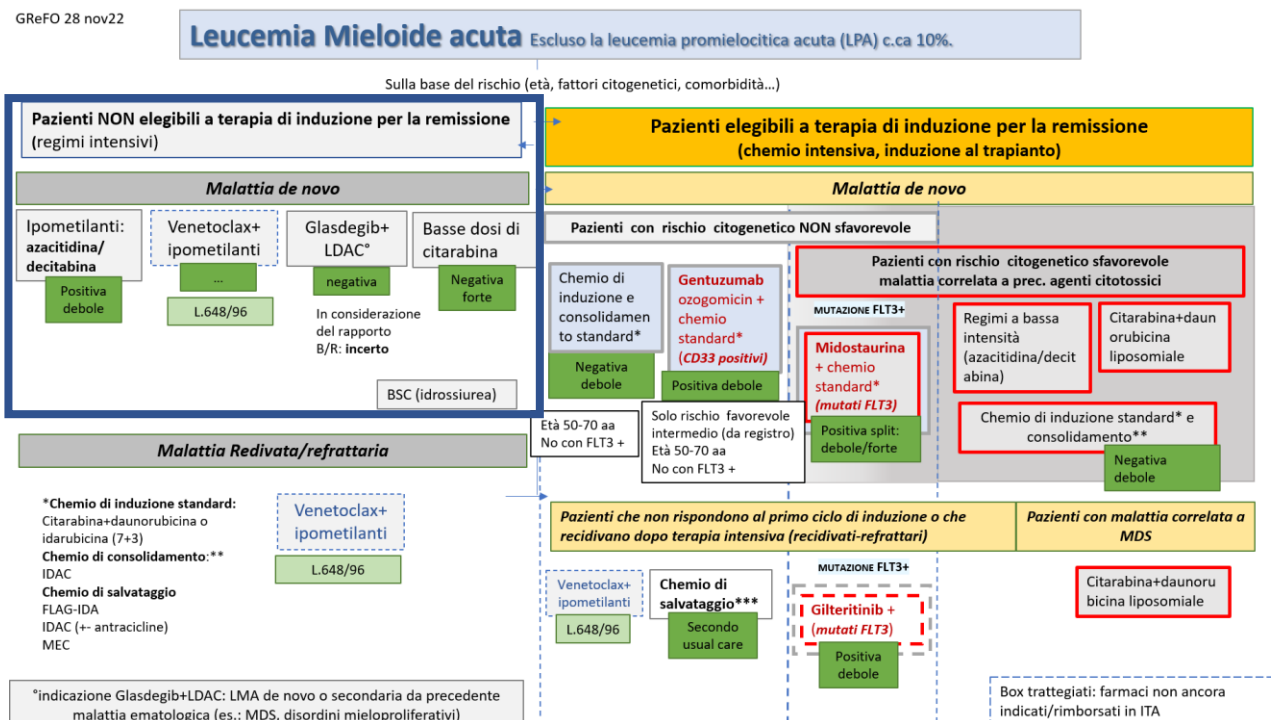
La raccomandazione relativa a venetoclax + ipometilante (indicazione terapeutica non ancora negoziata ma erogabile attraverso la L. 648/96) sarà resa disponibile al momento in cui sarà pubblicato in G.U. l’esito della negoziazione da parte di AIFA dell’indicazione.

Trattamento: agente ipometilante (5-azacitidina/decitabina)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi, *de novo*, oppure secondaria, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard, un agente ipometilante (5-azacitidina/decitabina) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento la leucemia mieloide acuta (LMA), focus su LMA di nuova diagnosi, non candidabili alla chemioterapia di induzione standard (cornice blu)



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

CARCINOMA RENALE AVANZATO, 1° LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a cabozantinib per il "trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato in pazienti adulti", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del trattamento di combinazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate e aggiornate dal Gruppo GRFO sui farmaci disponibili nei setting di terapia considerati (pazienti a prognosi intermedio-sfavorevole e a prognosi favorevole), come di seguito riportato.

Il farmaco cabozantinib è classificato in classe H RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista), nivolumab è classificato in classe H OSP, e la loro prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Setting di pazienti a prognosi intermedio-sfavorevole

Trattamento: nivolumab+cabozantinib (nuova raccomandazione)

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, l'associazione nivolumab+cabozantinib in prima linea di terapia deve essere utilizzata".

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

Trattamento: pembrolizumab+axitinib (raccomandazione confermata mediante nuova votazione)

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

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

Trattamento: Nivolumab+ipilimumab (raccomandazione confermata senza nuova votazione)

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

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

Trattamento: sunitinib (raccomandazione confermata senza nuova votazione)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, sunitinib in prima linea di terapia non deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-sfavorevole**.

Trattamento: cabozantinib (raccomandazione confermata senza nuova votazione)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida intermedio-sfavorevole, cabozantinib in prima linea di terapia **non dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

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

Setting di pazienti a prognosi favorevole

Trattamento: nivolumab+cabozantinib (nuova raccomandazione)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida favorevole, l’associazione nivolumab+cabozantinib in prima linea di terapia potrebbe essere utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: pembrolizumab+axitinib (raccomandazione confermata mediante nuova votazione)

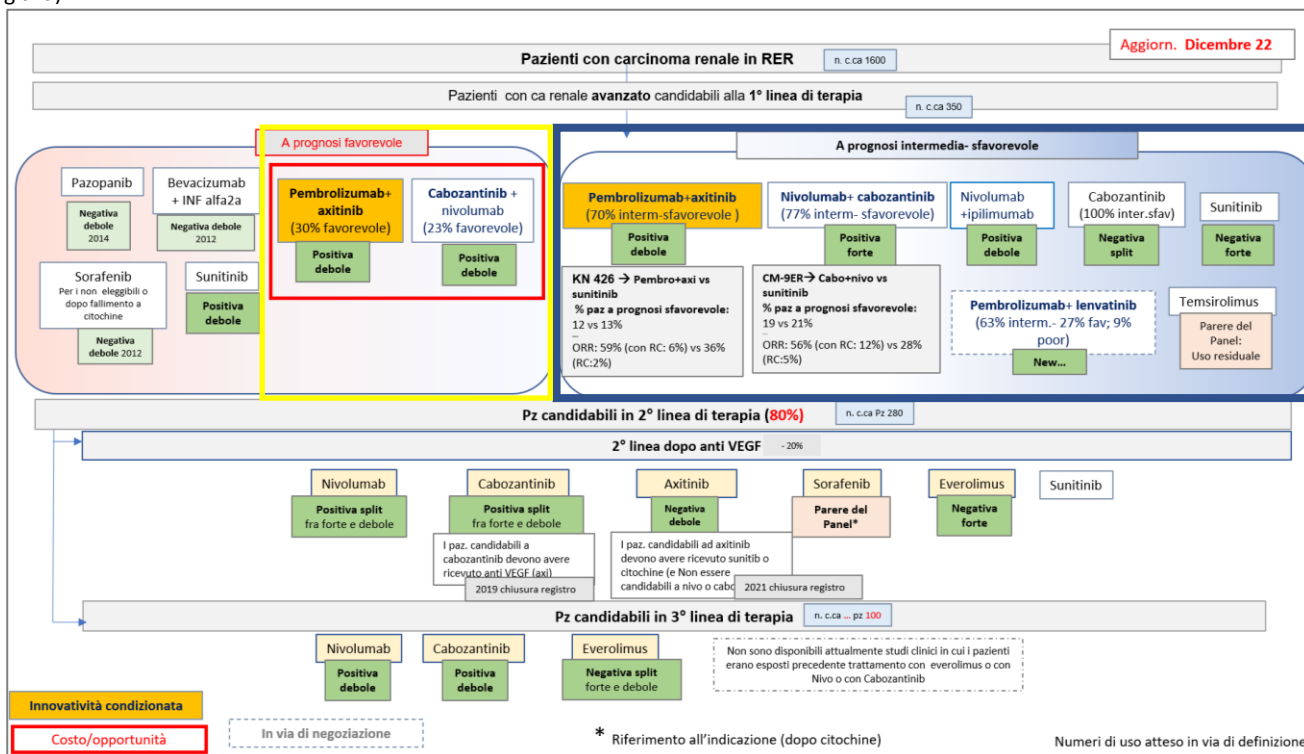
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida favorevole, l’associazione pembrolizumab+axitinib in prima linea di terapia **potrebbe essere** utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, nel setting di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, alle associazioni fra un immunoterapico e un inibitore della Tirosin-Kinasi, TKI (pembrolizumab+axitinib e nivolumab+cabozantinib) è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore renale avanzato o metastatico, focus sul trattamento di 1°Linea, setting di pazienti a prognosi intermedia-sfavorevole (cornice blu) e a prognosi favorevole (cornice gialla)



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

CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE IN STADIO ESTESO (ES-SCLC)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per durvalumab in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino per il “trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di durvalumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

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

Trattamento: durvalumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), il trattamento di induzione in prima linea con **durvalumab** in associazione a **carboplatino ed etoposide**, seguito da mantenimento con atezolizumab in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: atezolizumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) il trattamento di induzione in prima linea con atezolizumab in associazione a carboplatino ed etoposide, seguito da mantenimento con atezolizumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: carboplatino + etoposide

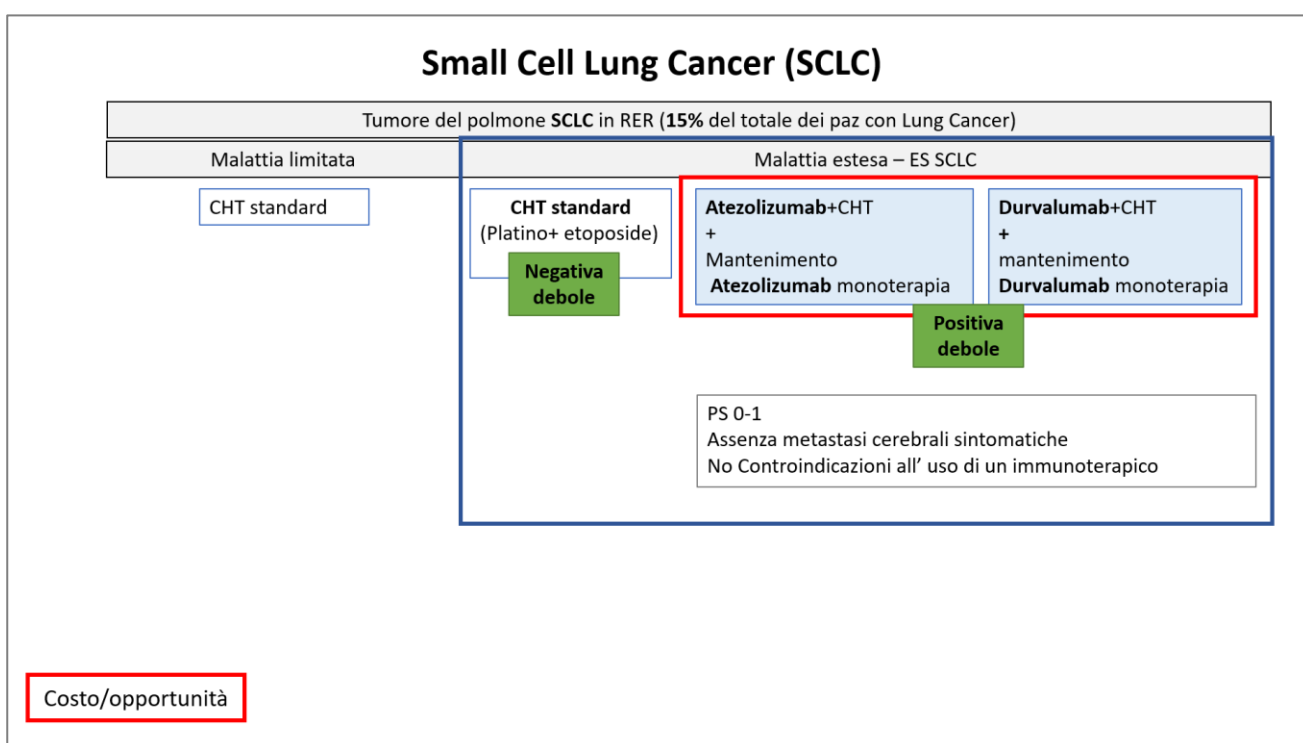
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC), il trattamento di prima linea con carboplatino in associazione ad etoposide NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché, nel setting di pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso, alle due associazioni fra un immunoterapico e la chemioterapia (atezolizumab + carboplatino ed etoposide e durvalumab + carboplatino ed etoposide) è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) (cornice blu)



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

CARCINOMA DELLA MAMMELLA LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO HER2-POSITIVO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tucatinib in combinazione con trastuzumab e capecitabina per il “trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del tucatinib ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Il farmaco tucatinib è classificato in classe H-OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. E’ stata negoziata da AIFA la rimborsabilità per pazienti che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2, di cui uno utilizzato per malattia metastatica.

È riconosciuta al farmaco l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico considerato 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:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1792364/67_TUKYSA_Scheda_innovativita_GRADE.pdf

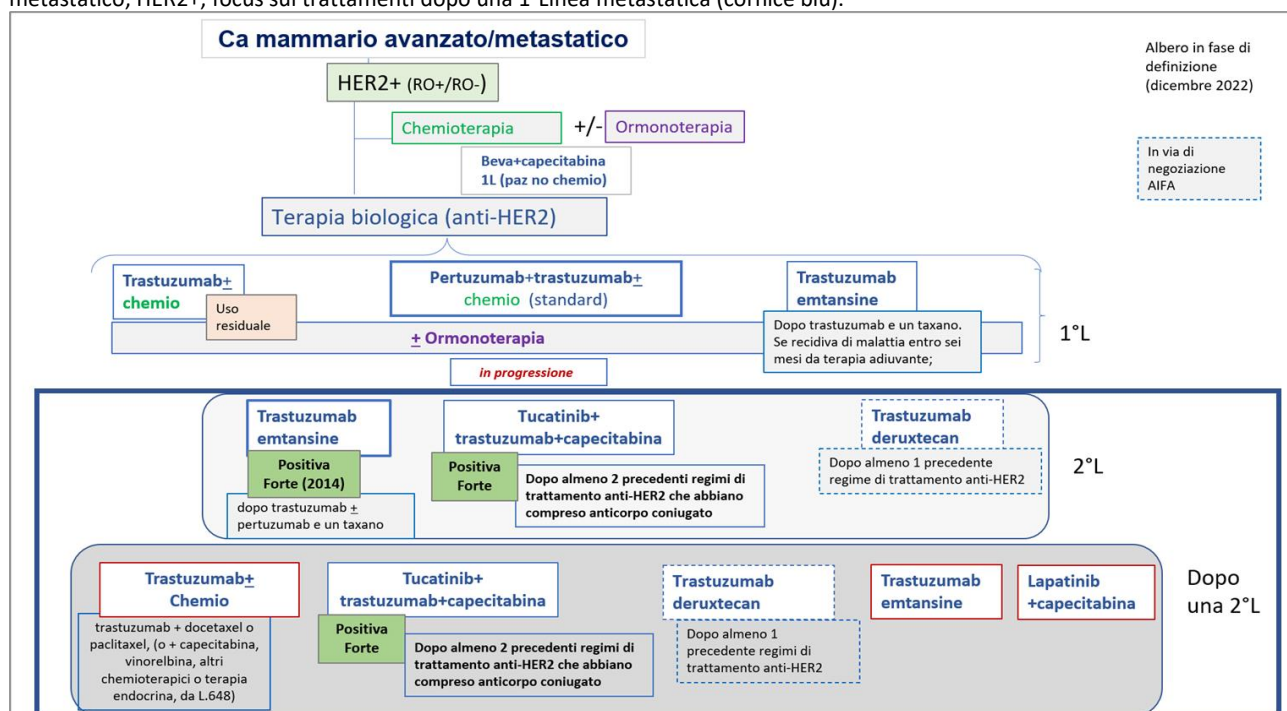
Trattamento: tucatinib+trastuzumab+capecitabina

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma mammario, HER-2 positivo, metastatico o localmente avanzato, dopo almeno 2 regimi anti HER-2*, di cui uno per malattia metastatica, tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina deve essere utilizzato”.

*che abbiano compreso un anticorpo coniugato

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

Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della mammella avanzato o metastatico, HER2+, focus sui trattamenti dopo una 1°Linea metastatica (cornice blu).



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

2.2. CBD soluzione al 10% come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni dell'olio di CBD al 10% per l'uso come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti con età ≥2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno 2 diversi farmaci antiepilettici rimborsata SSN come da Piano terapeutico AIFA. Il farmaco è classificato in classe A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: neurologo, neuropsichiatra infantile), PHT.

Tenuto conto delle indicazioni terapeutiche del farmaco, la CRF ritiene che la prescrizione debba essere limitata alle UU.OO. di Neurologia, Pediatria e Neuropsichiatria infantile individuate nell'ambito dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della TSC dalla Regione Emilia-Romagna, che a tal fine dovranno utilizzare il Piano terapeutico cartaceo elaborato da AIFA, in accordo ai criteri di eleggibilità al trattamento riportati.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il “complesso della sclerosi tuberosa” (TSC) è una patologia autosomica dominante che coinvolge il gene TSC1 (che codifica per la amartina, cromosoma 9) e/o il gene TSC2 (che codifica per la tuberina, cromosoma 16). L’incidenza stimata è di circa 1:6.000 nati vivi.

Le mutazioni a carico dei 2 geni risultano in una iperattività di mTOR, con conseguente formazione di amartomi nel rene, cervello, cuore, fegato, polmoni e cute.

L’espressione della malattia è altamente variabile con manifestazioni che variano dalla comparsa di lesioni cutanee lievi fino a manifestazioni gravi o fatali a carico di SNC (es. ritardo mentale, crisi epilettiche), cuore, reni e polmoni.

Fra queste, sono principalmente responsabili della ridotta aspettativa di vita:

- i segni neurologici (astrocitoma subependimale a cellule giganti - SEGA e crisi epilettiche)
- la nefropatia (angiomiolipomi)
- la pneumopatia (linfangioleiomiomatosi e broncopolmonite)
- le cardiopatie (rabdomioma e aneurismi)

Due terzi dei bambini che ne sono affetti sviluppano epilessia entro il primo anno di età; nei 2/3 dei casi la risposta agli antiepilettici diventa inadeguata nel tempo.

Il meccanismo con cui il cannabidiolo (CBD) esercita i suoi effetti anticonvulsivanti non è noto con precisione ma sembra dipendere da una riduzione dell’iperexcitabilità neuronale secondaria alla modulazione del calcio intracellulare tramite i canali GPR55 e dalla modulazione della trasduzione del segnale mediata dall’adenosina attraverso l’inibizione della sua captazione cellulare attraverso il trasportatore nucleosidico equilibrativo di tipo 1 (ENT1).

La specialità medicinale è una soluzione orale oleosa che contiene CBD al 10% solubilizzato con etanolo in olio di sesamo.

La posologia iniziale è di 2,5 mg/kg BID per una settimana, quella di mantenimento di 5 mg/kg BID. È prevista la possibilità di aumentare la dose in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità individuale fino ad un massimo di 12,5 mg/kg BID.

L’RCP riporta che ogni aumento di dose oltre i 10 mg/kg/die, dovrà avvenire tenendo in considerazione il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente ed attenendosi dettagliatamente al programma di monitoraggio; in particolare è prevista una valutazione della funzionalità epatica ad intervalli prefissati.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata dell’olio di CBD al 10% si è basata sui risultati dello studio GWPCARE-6. [Thiele EA et al. 2021]

Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco, che ha arruolato 224 pazienti ed ha confrontato 2 diversi dosaggi dell’olio (25 e 50 mg/kg/die, in due somministrazioni) con placebo in add on alla terapia antiepilettica in corso.

I criteri di inclusione erano rappresentati da: un’età compresa tra 1 e 65 anni (età mediana dei pazienti inclusi: 10-11 anni; i pazienti erano pressoché equamente rappresentati per le diverse fasce d’età incluse: 1-6, 7-11, 12-17 e 18-65), diagnosi confermata di TSC, epilessia farmaco-resistente e terapia in corso con ≥ 1 antiepilettico (i pazienti avevano assunto in precedenza una mediana di 4 antiepilettici ed era in trattamento al momento dell’arruolamento per il 53,7% dei casi con almeno 3 antiepilettici, per il 31,7% con 2 antiepilettici e per la rimanente quota con un antiepilettico; gli antiepilettici utilizzati erano rappresentati da: clobazam, valproato, vigabatrin, levetiracetam), almeno 8 crisi epilettiche TSC-correlate nelle 4 settimane del baseline (il numero mediano di crisi era di 54 nel braccio placebo, 56 nel braccio olio di CBD 25 mg/kg/die e 61 nel braccio olio di CBD 50 mg/kg/die), con ≥ 1 crisi in almeno 3/4 settimane.

Lo studio ha avuto una durata complessiva di almeno 20 settimane, di cui: **i)** 4 per il baseline, **ii)** 16 di trattamento in doppio cieco (4 di titolazione + 12 di mantenimento), **iii)** una fase di riduzione graduale della dose per la quale era prevista una durata fino a 10 giorni, **iv)** 4 settimane di follow up per la valutazione della sicurezza. Ai pazienti che avevano completato lo studio GWPCARE-6 era offerta la possibilità di continuare il

trattamento nell'estensione in aperto della quale è attualmente pubblicata l'analisi ad interim a 52 settimane. [Thiele EA et al. 2021]

L'esito primario di GWPCARE 6 era rappresentato dalla variazione del numero di crisi epilettiche TSC-associate¹ vs baseline alla 16° settimana.

Gli esiti secondari principali erano rappresentati da: percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi TSC-associate di almeno il 50% (pazienti responder), dai punteggi raggiunti sulle scale CGI-C e CGI-P².

Principali risultati:

Variazione del numero di crisi epilettiche TSC-associate vs baseline alla 16° settimana (esito primario): le crisi si sono ridotte del 48,6% nel braccio olio di CBD 25 mg/kg/die (CBD25), del 47,5% nel braccio olio di CBD 50 mg/kg/die (CBD50) e del 26,5% nel braccio placebo, con una differenza assoluta corretta rispetto al braccio placebo, rispettivamente del -30,1% [95% CI da -43,3 a -13,9] per CBD25 e del -28,5% [95% CI da -42,0 a -11,9] per CBD50.

Solo per CBD25 è stata dimostrata la superiorità in quanto secondo il protocollo dello studio, l'ordine gerarchico di valutazione degli esiti prevedeva che l'esito primario per il confronto CBD50 fosse valutato dopo che fosse stata dimostrata la superiorità vs placebo rispetto all'esito primario ed al primo degli esiti secondari principali per CBD25 e la differenza assoluta tra CBD25 e placebo rispetto alla percentuale di pazienti responder non è risultata statisticamente significativa (vedi oltre).

Esiti secondari:

Percentuale di pazienti responder: è stata pari al 36% dei pazienti nel braccio CBD25, al 40% dei pazienti nel braccio CBD50 ed al 22% dei pazienti nel braccio placebo. La differenza vs placebo nella percentuale di responder non è risultata statisticamente significativa per CBD25 (RR 1,95, 95% CI 0,95-4,00). Di conseguenza la significatività statistica non è stata testata per CBD50.

Poiché questo esito era il secondo in ordine gerarchico, gli altri esiti sono stati considerati considerati esplorativi.

Sono entrati nell'estensione dello studio GWPCARE 6 199 pazienti dei 224 inizialmente arruolati.

I dati pubblicati dell'analisi ad interim prepianificata a 52 settimane con una durata mediana di trattamento nell'estensione di 267 giorni ed una moda della dose di CBD assunta di 27 mg/kg/die indicano una riduzione della frequenza delle crisi epilettiche coerente con quanto osservato nello studio in doppio cieco.

Sicurezza. I principali eventi avversi osservati durante lo studio principale e la sua estensione hanno riguardato il tratto gastroenterico [es. diarrea (fino al 40% dei pazienti), vomito (13-17%), riduzione dell'appetito (17-20%)], ed il sistema nervoso centrale (in particolare è stata segnalata sonnolenza, 26-28% dei pazienti). Un altro evento avverso segnalato frequentemente è rappresentato dall'incremento dei livelli degli enzimi epatici, con frequenza più elevata durante la fase in doppio cieco dove l'11-12% circa dei pazienti nel braccio attivo ha avuto un incremento dei livelli delle ALT o delle AST rispetto al 3-4% dei pazienti durante l'estensione.

Tale evento avverso richiede sulla base di quanto riportato nell'RCP del farmaco un monitoraggio specifico.

¹ La definizione di crisi epilettiche TSC-associate includeva: crisi motorie focali con o senza compromissione della coscienza, crisi focali che evolvono a crisi motorie bilaterali, crisi generalizzate (tonico-cloniche, toniche, cloniche o atoniche). Erano escluse: assenze, crisi miocloniche, e crisi focali con manifestazioni sensitive, oltre agli spasmi infantili/epilettici.

² Si tratta di scale che misurano il grado di miglioramento della condizione del paziente dal punto di vista del clinico o del paziente stesso. La base in entrambe i casi era una scala Likert a 7 categorie, di cui: 3 per il miglioramento (leggermente migliorato, molto migliorato e moltissimo migliorato), 3 per il peggioramento (leggermente peggiorato, molto peggiorato e moltissimo peggiorato) + un'opzione per indicare «nessuna variazione».

2.3. Odevixibat per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di odevixibat per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi. Il farmaco è classificato in classe H/RRL e la prescrizione deve avvenire da parte di Centri ospedalieri o di Specialisti individuati dalle Regioni, attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. La CRF ritiene che nella nostra Regione dovranno essere autorizzati alla prescrizione esclusivamente i Centri di malattie rare che gestiscono pazienti con tale patologia. Per questa indicazione terapeutica è stata riconosciuta l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata (GU n. 200 del 27.08.2022 in commercio dal 29.11.2022). Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/8_BYLVAY_scheda_innovativita_GRADE.pdf

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le colestasi intraepatiche familiari progressive (PFIC) sono un gruppo eterogeneo di malattie del fegato autosomiche recessive rare dell'infanzia. Sono caratterizzate da mutazioni dei geni che codificano le proteine coinvolte nel sistema di trasporto entero-epatico degli acidi biliari; le mutazioni determinano un accumulo di bile e acidi biliari nel fegato che vengono così escreti nel sistema circolatorio determinando ittero e prurito grave; nel tempo tale condizione conduce a ipertensione portale, insufficienza epatica, cirrosi ed epatocarcinoma (HCC).

Sono riconosciuti tre sottotipi principali: PFIC1 (M. di Byler) e PFIC2, responsabili di circa 2/3 dei casi e PFIC3 [Davit-Spraul 2009]. La diagnosi si avvale di indagine genetica convenzionale (sequenziamento diretto per geni selezionati in base al fenotipo del paziente), esami di laboratorio, ecografia addominale e di fondamentale importanza l'esame istologico da eseguirsi, per una corretta lettura dello stesso, in Centri specializzati in Epatologia Pediatrica.

La prevalenza esatta della malattia è sconosciuta, ma l'incidenza stimata varia tra 1/50.000 e 1/100.000 nascite [Davit-Spraul 2009]. Le PFIC sono ricomprese nel registro della Regione Emilia-Romagna fra le malattie rare dell'apparato digerente con codice specifico di esenzione attribuito RIG010.

Finora i trattamenti raccomandati nella PFIC1 e nella PFIC2 si limitavano al controllo dei sintomi e dei segni clinici della malattia (supporto nutrizionale, prevenzione delle carenze vitaminiche e trattamento sintomatico delle manifestazioni extraepatiche, compreso il prurito). Le uniche opzioni terapeutiche utilizzate *off-label* erano rappresentate da acido ursodesossicolico (approvato in Francia per la sola forma PF1C3), rifampicina, idroxizina, antistaminici e naltrexone ma la loro efficacia, parziale e transitoria, è stata confermata solo in una minoranza di pazienti. Le opzioni chirurgiche disponibili sono la diversione biliare (esterna parziale [PEBD] o ileostomia) eseguita nell'89% dei pazienti con PFIC2 e prurito resistente e il trapianto di fegato indicato negli stadi terminali di insufficienza epatica, in presenza di HCC o fallimento delle terapie sopra riportate. La maggior parte dei pazienti con PFIC1 ha necessità di un trapianto di fegato prima di raggiungere l'età adulta (Pawlikowska et al. 2010).

Odevixibat è il primo farmaco approvato nel trattamento delle PFIC, è un inibitore reversibile, selettivo del trasportatore degli acidi biliari ileali (*ileal bile acid transporter*, IBAT); agisce nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone lo smaltimento attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero. Il meccanismo d'azione di questo farmaco richiede che la circolazione enteroepatica degli acidi biliari e il trasporto dei sali biliari nei canalicoli biliari siano almeno parzialmente conservati. Per questo motivo, ad esempio per i pazienti affetti da PFIC2 che manifestano la completa assenza o mancanza di funzionalità della proteina della pompa di efflusso dei sali biliari (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) odevixibat non ha alcuna possibilità di funzionare.

Il farmaco è disponibile come formulazione orale in compresse da 200 mg, 400 mg e 1.200 mg ed è raccomandato alla dose giornaliera di 40 µg/kg al mattino.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di odevixibat nel trattamento delle PFIC si è basata principalmente sui risultati di un RCT di fase III multicentrico in doppio cieco che ha arruolato 62 pazienti di età da 6 mesi ai 18 anni (mediana 3,2 anni), con diagnosi di PFIC tipo 1 (27%) e PFIC tipo 2 con alcune funzionalità BSEP preservate (73%) e conferma genetica di mutazioni dei geni ATP8B1 o ABCB11; il tempo mediano dalla diagnosi era di 1,5 anni. Il 68% dei pazienti aveva concentrazioni sieriche di a. biliari >100 µmol/L (al baseline ≥250 µmol/L) e una storia di prurito di entità rilevante valutato sulla scala *ObsRO* (*Observer Reported Outcome*- strumento Albireo) ≥2³ (mediana 3).

Tutti i pazienti hanno assunto almeno un altro farmaco durante il periodo di trattamento, principalmente farmaci per il prurito o supplementi vitaminici. Il 13% (8/66) era stato sottoposto in precedenza a chirurgia biliare e tutti i pazienti ad una precedente diversione biliare.

I pazienti sono stati stratificati per tipo di PFIC (tipo 1 o 2) e per tre gruppi di età (6 mesi- 5aa, 6 -12 aa e da 13 a ≤18 aa) e randomizzati a ricevere:

- odevixibat 40 µg/kg/die (n=23) (dose iniziale raccomandata)
- odevixibat 120 µg/kg/die (n=19)
- Placebo (n=20)

L'esito primario valutato dallo studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione della concentrazione degli a. biliari nel siero di almeno il 70% dal baseline oppure valori ≤70 µmol/L (28.6 µg/mL) dopo 24 settimane di trattamento.

Come esiti secondari sono state valutate: le variazioni dal baseline a 24 settimane del punteggio di valutazione del prurito (*ObsRO* < 1 o riduzione di 1 punto), di alcuni parametri per il controllo della crescita, per la valutazione dei disturbi del sonno e di variazione dei valori sierici di ALT.

Risultati principali

Hanno completato le 24 settimane di trattamento 49 dei 62 pazienti arruolati (79%) mentre la terapia è stata sospesa per assenza di miglioramento o percezione di perdita di efficacia in 11 soggetti nel gruppo placebo, in 5 nel gruppo odevixibat (dosaggio basso) e in 4 nel gruppo odevixibat (dosaggio alto).

Alla 24^a settimana odevixibat è risultato superiore a placebo poiché ha ridotto la concentrazione sierica degli a. biliari (esito primario) in 10 pazienti su 23 (43,5%) alla dose di 4 mcg/kg/die e in 4/19 pazienti (21,1%) con la dose più alta (120 mcg/kg/die), rispetto a nessuna variazione per il gruppo placebo.

Anche nell'analisi per sottogruppi il trattamento con odevixibat è risultato superiore rispetto al placebo.

Per quanto riguarda la valutazione del prurito (esito secondario),

- 58,31% dei pazienti trattati con odevixibat (dose bassa) e il 47,7% (dose alta) rispetto al 29% con Placebo ha ottenuto una risposta positiva al prurito in termini di un punteggio *ObsRO* <1 o della riduzione di almeno 1 punto;
- i pazienti in trattamento con odevixibat che hanno mostrato una valutazione positiva per più del 50% delle 24 settimane di studio erano il 61,9% (73,9% con dose bassa, 47,4% con dose alta) vs 20,0% del placebo.

In entrambe i casi la differenza con placebo era statisticamente significativa. Da segnalare inoltre che il 13% dei pazienti arruolati nello studio registrativo presentava un prurito refrattario nonostante un pregresso intervento di diversione biliare.

Sicurezza

Complessivamente degli 84 pazienti inclusi negli studi di fase III, 44 soggetti (52%) hanno ricevuto il farmaco per almeno 52 settimane e 26 (31%) per oltre 76 settimane.

Il profilo di sicurezza di odevixibat non può essere ancora ben definito considerato il numero limitato di pazienti inseriti negli studi registrativi; EMA è in attesa della conclusione dello studio di estensione che fornirà i risultati a luglio 2023. Gli EA osservati negli studi in più del 10% dei pazienti sono stati: febbre (23 pazienti, 27,4%), infezione delle vie aeree superiori (20 paz, 23,8%), diarrea (17 paz. 20,2%), aumento dei valori ematici di

³ *ObsRO* strumento elaborato dalla ditta titolare della commercializzazione del farmaco al fine di valutare l'entità del prurito, rappresentato da un diario elettronico sul quale il care giver 2 v al giorno (AM= mattina; PM= pomeriggio) registra il punteggio su una scala da 0 (nessun prurito) a 4 (peggior prurito possibile).

bilirubina (15 paz, 17,9%), tosse (13 paz, 15,5%) vomito (11 paz, 13,1%), aumento ALT (13 paz 15,5%) e prurito (9 paz 10,7%); la maggior parte di entità lieve moderata e non correlata al trattamento in studio.

Particolare attenzione nel periodo di sorveglianza postmarketing dovrà essere posta alla carenza di vitamine liposolubili (A, D, E e K) osservata nel 16,7% dei pazienti trattati con ODE vs 5% del gruppo placebo, all'alterato assorbimento di medicinali liposolubili (inclusi contraccettivi orali lipofili), all'epatossicità e alla diarrea.

Per tutti i pazienti si raccomanda la valutazione dei valori delle vitamine liposolubili (vitamine A, D, E) e del rapporto internazionale normalizzato (INR) prima di iniziare l'assunzione di Bylvay, con monitoraggio secondo la pratica clinica standard.

2.4. Fostemsavir per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 MDR

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di fostemsavir per l'indicazione "in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo". Il farmaco è classificato in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista: infettivologo). Al farmaco non è stata riconosciuta l'innovatività. 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/20142/1726031/42_RUKOBIA_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Poiché sulla base dei più recenti dati di letteratura in Italia si stima una prevalenza di pazienti con infezione da HIV-1 con resistenza genotipica o fenotipica alle principali classi di farmaci che compongono la ART fino all'1,8%, è possibile considerare che l'uso nella pratica clinica riguardi una minoranza di pazienti attualmente trattati per infezione da HIV-1.

La CRF propone pertanto, in analogia con quanto già deciso per ibalizumab, approvato per l'uso nello stesso setting di pazienti ed inserito in PTR con determina n. 8533 del 05/05/2022, un monitoraggio dell'uso del farmaco su base semestrale o annuale, in modo da valutarne l'andamento prescrittivo e l'uso appropriato. Tenuto conto della attuale disponibilità di due farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV MDR, la CRF raccomanda che ne venga definito il rispettivo ruolo in terapia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

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

La valutazione del pattern delle resistenze viene effettuata mediante:

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

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

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

Fostemsavir è il profarmaco di temsavir. Il temsavir si lega alla glicoproteina dell'involucro virale 120 (gp120), impedendo così l'attacco del virus HIV-1 ai recettori CD4 ed il successivo ingresso ed infezione delle cellule immunitarie dell'ospite.

Il farmaco è “first in class” per cui al momento attuale non presenta alcuna resistenza crociata con altre classi di farmaci antiretrovirali.

Fostemsavir è disponibile come compresse a rilascio prolungato da 600 mg; la posologia è di 600 mg 2 volte/die, indipendentemente dai pasti.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale o emodialisi né in caso di insufficienza epatica.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata di fostemsavir per il trattamento dell'infezione da HIV-1 MDR si è basata principalmente sui risultati dello studio BRIGHTE, uno studio di Fase III, in doppio-cieco, a due coorti, che ha arruolato un totale di 371 soggetti con infezione da HIV-1, “heavily treatment experienced”. [Kozal M et al. 2020; Lataillade M et al. 2020]

I pazienti sono stati suddivisi in due coorti sulla base del numero di antiretrovirali pienamente attivi e disponibili in commercio con cui fosse possibile costruire un regime di background.

La coorte 1 ha incluso pazienti per i quali era disponibile almeno un farmaco antiretrovirale (ARV) pienamente attivo in 2 classi, in fallimento con il regime in corso ed una carica virale ≥ 400 copie/ml. I pazienti di questa coorte sono stati randomizzati 3:1 a ricevere in add on al regime in corso fostemsavir o placebo per 8 giorni (periodo di monoterapia funzionale). Al termine del periodo di monoterapia funzionale tutti i pazienti hanno ricevuto fostemsavir in add on al regime antiretrovirale ottimizzato.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione media della carica virale al giorno 8 rispetto al giorno 1.

Gli esiti secondari erano rappresentati dalla percentuale di pazienti con una riduzione dei livelli di HIV RNA di almeno $0,5 \log_{10}$ copie/ml e $> 1 \log_{10}$ copie/ml al giorno 8; dalla percentuale di pazienti con HIV RNA < 40 copie/ml (in soppressione virologica) alle settimane 24, 48 e 96 e dalla variazione media della conta dei linfociti CD4+ alla settimana 96.

La coorte 2 era rappresentata dai pazienti per i quali non era disponibile alcun farmaco ARV pienamente attivo; questi pazienti sono stati avviati direttamente al trattamento con fostemsavir in add on ad un regime ARV ottimizzato.

Principali risultati:

Variazione media della carica virale al giorno 8 rispetto al giorno 1 (esito primario): è stata pari a $-0,79 \log_{10}$ copie nel braccio fostemsavir e a $-0,17 \log_{10}$ copie nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di $-0,63$ [95% CI da $-0,81$ a $-0,44$]. Fostemsavir è risultato superiore al placebo.

Di seguito sono riportati gli esiti secondari principali valutati nello studio. I risultati di tali esiti sono riportati esclusivamente in modo descrittivo nel report dello studio.

Esiti secondari:

Percentuale di pazienti con una riduzione di HIV RNA di almeno $0,5 \log_{10}$ copie/ml al gg 8: è stata pari al 68% con fostemsavir ed al 19% con placebo.

Percentuale di pazienti con una riduzione di HIV RNA $> 1 \log_{10}$ copie/ml al gg 8: è stata pari al 50% con fostemsavir ed al 12% con placebo.

Percentuale di pazienti in soppressione virologica (tempo: 24, 48 e 96 settimane, algoritmo snapshot): nelle valutazioni a 24, 48 e 96 settimane si è osservata una percentuale di risposta virologica pari, rispettivamente al 53%, 54% e 60% dei pazienti nella coorte randomizzata. Nella coorte non randomizzata, la percentuale si è mantenuta al 36% in tutte le valutazioni.

Variazione media della conta dei linfociti CD4+ alla settimana 96: nello studio si è registrato un continuo, incremento della conta dei linfociti CD4+ sia nella coorte 1 che nella coorte 2. Alla settimana 96 la conta era aumentata in media di 205 cellule/mcl nella coorte 1 e di 119 cellule/mcl nella coorte 2.

2.5. Ferro isomaltoside per il trattamento della carenza di ferro

Argomento non trattato per il poco tempo disponibile, verrà discusso dalla CRF che sarà a breve nominata.

2.6. Tirbanibulina ed aggiornamento della Nota AIFA 95 sul trattamento della cheratosi attinica

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 95 (GU n. 223 del 23.09.2022) ed inserisce in PTR l'unguento di tirbanibulina per le indicazioni rimborsate sulla base della Nota, ovvero per il trattamento delle lesioni di cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica di grado Olsen I localizzate al viso o al cuoio capelluto.

Conferma, analogamente a quanto già previsto per gli altri principi attivi ricompresi in Nota AIFA 95, la erogazione mediante distribuzione diretta su prescrizione da parte degli Specialisti dermatologi operanti presso le Strutture Sanitarie pubbliche della Regione Emilia-Romagna.

2.7. Omalizumab come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con rinosinusite cronica con polipi nasali

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per omalizumab nell'estensione dell'indicazione terapeutica: *“rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP): come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP grave per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia”*, ha inserito il farmaco in PTR. Per questa indicazione omalizumab è disponibile in classe A- PHT in confezioni contenenti 1 siringa preriempita da 75 mg o da 150 mg, prescrivibili attraverso un Piano terapeutico cartaceo del quale AIFA ha definito il template. Il regime di fornitura è RRL (GU n. 241 del 14 ottobre 2022).

La CRF dispone l'aggiornamento del Piano terapeutico regionale a partire dal template AIFA per la prescrizione di omalizumab e dupilumab nel trattamento *add on* della CRSwNP al fine di allineare la durata del Piano ai *follow up* previsti per la valutazione dell'efficacia e tollerabilità del trattamento e di includere l'informazione rispetto alla necessità di eseguire una endoscopia delle cavità nasali per la conferma della diagnosi di CRSwNP.

Ai fini della individuazione dei Centri prescrittori, in accordo con quanto deciso per dupilumab per tale indicazione, la CRF ritiene di:

- riservare la prescrizione nel trattamento in *add on* ai corticosteroidi intranasali della CRSwNP grave alle U.O. di Otorinolaringoiatria individuate in accordo con le Aziende Sanitarie. Inoltre, in considerazione della possibilità che la rinosinusite con poliposi possa coesistere con altre condizioni cliniche caratterizzate da una infiammazione di tipo 2 (es. asma, dermatite atopica) ritiene che occorra favorire la presa in carico dei pazienti da parte dello specialista che gestisce la patologia predominante e in particolare che i pazienti che presentano i criteri di eleggibilità definiti nel Piano terapeutico cartaceo AIFA possano essere presi in carico direttamente da parte delle UO di otorinolaringoiatria individuate se:
 - presentano esclusivamente una CRSwNP non associata ad altre patologie riconducibili ad infiammazione di tipo 2;
 - presentano una CRSwNP associata ad asma non grave.

Al fine di favorire la gestione dei pazienti che presentano in concomitanza più di una patologia correlata ad infiammazione di tipo 2 (ad es. asma e rinosinusite con poliposi nasale), la CRF auspica che a livello delle singole realtà provinciali gli specialisti coinvolti nella prescrizione di dupilumab e omalizumab per le varie indicazioni condividano le rispettive modalità organizzative e prescrittive.

Per quanto riguarda l'erogazione del farmaco, la CRF decide di mantenere l'esclusiva Distribuzione Diretta per tutte le indicazioni.

La CRF, infine, in considerazione della prossima commercializzazione per le medesime indicazioni di un terzo anticorpo monoclonale (mepolizumab), ritiene necessario convocare un GdL che definisca il posto in terapia di questi farmaci nella specifica indicazione e, in base alle evidenze disponibili, esprima un parere sulla durata del trattamento (continuativa o ciclica).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La rinosinusite cronica negli adulti è una malattia caratterizzata da una infiammazione cronica della mucosa del naso e dei seni paranasali in presenza di due o più sintomi di cui almeno uno rappresentato da ostruzione/congestione nasale o scolo nasale anteriore o posteriore, associati o meno a dolore/pressione al volto e riduzione o perdita dell'olfatto, della durata di almeno 12 settimane; si può presentare con o senza poliposi (EPOS Fokkens WJ et al. 2020). La rinosinusite con poliposi è caratterizzata da una infiammazione cronica prevalentemente di tipo 2 (immunità innata e adattativa) che è alla base delle manifestazioni cliniche come la formazione dei polipi nasali, l'iperproduzione di muco, l'ostruzione nasale, la perdita dell'olfatto e il dolore facciale. Comunemente si associa ad asma (30%-70% dei casi) ed è direttamente correlata alla sua gravità. E' una malattia recidivante, tenuto conto che il 40%-60% circa di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico endoscopico (ESS) vanno incontro a ricadute a 6 mesi dall'intervento (Adam S Laryngoscope, 2017). In prima istanza, la diagnosi viene eseguita per via endoscopica con la rilevazione della presenza e la misurazione della dimensione dei polipi, per ogni cavità nasale, attraverso lo score NPS (*Nasal Polyps Score*), in alternativa con una TAC che valuta l'opacizzazione dei seni paranasali ed una stadiazione attraverso lo score *Lund-Mackay* (punteggio da 0 a 12 per lato).

La gravità della malattia può essere valutata mediante l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita del paziente attraverso parametri specifici di valutazione più o meno oggettivi come:

- *score* NPS che prevede un punteggio, per lato, da 0, nessun polipo, a 4 come massima compromissione dove un punteggio NPS \geq 5 identifica un paziente grave;
- questionario SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test a 22 item*) con punteggi da 0 (nessuna patologia) a 110 (status peggiore della patologia). Lo *score* ha lo scopo di valutare i sintomi e l'impatto sociale ed emotivo della malattia; un punteggio SNOT-22 \geq 50 identifica un paziente con sintomatologia grave (Toma S et al. 2016).

In aggiunta è possibile valutare la gravità della patologia mediante la VAS (*Visual Analogue Scale*) che ha punteggi da 0 a 10. Un punteggio VAS \geq 5 indica un impatto rilevante dalla patologia sulla qualità della vita.

I principali trattamenti attualmente disponibili per la gestione della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e raccomandati dallo *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* si differenziano a seconda della gravità dei sintomi:

- sintomi lievi-moderati: **corticosteroidi intranasali (INCS) per via topica** per rallentare la crescita dei polipi, ritardare la chirurgia o prevenire le recidive dopo chirurgia;
- sintomi gravi e/o persistenti: **corticosteroidi sistemici, iniettivi e orali (OCS)**, per brevi cicli (14 giorni alle dosi di 30-60 mg per un massimo di 1-2 cicli/anno) in aggiunta agli steroidi locali nei pazienti con malattia non controllata o parzialmente controllata.

La chirurgia endoscopica naso-sinusale è raccomandata nei pazienti con CRSwNP:

- grave che non hanno ottenuto un miglioramento dopo il trattamento con corticosteroidi per via sistemica e/o
- per i quali non sono raccomandati ulteriori cicli di trattamento con corticosteroidi per via sistemica,
- che presentano malattia meno grave con sintomi persistenti nonostante la terapia medica per ottimizzare la ventilazione fra naso e seni-paranasali favorendo l'azione degli INCS.

Omalizumab è un Ab monoclonale umanizzato che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana (contiene regioni di supporto umane insieme a regioni complementari-determinanti di un anticorpo murino) e previene il legame delle IgE al recettore su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera. Di conseguenza inibisce l'infiammazione IgE mediata attraverso una riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e di mediatori dell'infiammazione compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitarie innate, adattative e cellule non immunitarie. È il secondo anticorpo monoclonale autorizzato in Europa come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la

terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia e viene somministrato per via endovenosa a dosaggi e frequenza determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento e dal peso corporeo (kg). La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

Si segnala che a novembre 2021 l’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato per il trattamento della CRSwNP anche mepolizumab e che è attesa nei prossimi mesi la negoziazione per la rimborsabilità SSN da parte di AIFA.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Gli studi considerati dal CHMP di EMA per la registrazione di omalizumab nel trattamento della CRSwNP grave sono gli studi POLYP 1 (n= 138 pazienti) e POLYP 2 (n=127 pazienti). Si tratta di due RCT di disegno identico i cui risultati sono stati pubblicati come unico report [Gevaert P et al. 2020].

Entrambi gli studi hanno confrontato in doppio cieco omalizumab (OMA) somministrato per via SC con placebo, in *add on* alla terapia standard con corticosteroidi (INCS) intranasali in pazienti adulti (età ≥ 18 anni), con un punteggio NPS ≥ 5 (almeno 2 punti per ogni narice); un punteggio SNOT-22 ≥ 20 ; in terapia con mometasone spray nasale almeno 200 $\mu\text{g}/\text{die}$ o equivalente nelle 4 settimane prima dello screening; mometasone 200 mcg BID (QD se intollerante alle due somministrazioni) durante il periodo di run-in ed un tasso di aderenza alla terapia di almeno 70%. Altri criteri di arruolamento erano:

- presenza di congestione nasale (NCS score ≥ 2);
- una media settimanale alla randomizzazione dello score NCS > 1 , associata a: almeno 1 fra i seguenti sintomi: scolo nasale e/o riduzione o perdita di olfatto;
- IgE sieriche da ≥ 30 a ≤ 1500 IU/mL;
- peso da ≥ 30 a ≤ 150 kg;
- aderenza alla compilazione del diario elettronico [*eDiary*].

Il disegno degli studi prevedeva un periodo di 5 settimane (*run-in*) seguito da un periodo di 24 settimane di trattamento (doppio- cieco) e da 4 settimane di follow-up.

Gli esiti co-primari erano rappresentati dalla valutazione alla 24° settimana della variazione rispetto al baseline nell’NPS endoscopico e dalla variazione della gravità della congestione nasale NCS score (sulla base della media mensile del punteggio giornaliero annotato dai pz) alla settimana 24.

Come esiti secondari principali, alla 24° settimana, è stata valutata in ordine gerarchico la variazione dei seguenti punteggi:

- TNS (quattro sintomi: starnuti, congestione, prurito e rinorrea). Ogni sintomo è graduato da 0 a 3 (dove 3 è la peggiore sintomatologia).
- SNOT-22 (da 0-110 punti) dove la Differenza Minima Clinicamente rilevante è validata per una riduzione di almeno 8.9 punti.
- UPSIT (test che valuta la funzionalità dell’olfatto range da 0 a 40) dove il punteggio più basso identifica anosmia (0 a 18) e quello più alto la normalità (da 35 a 40).

Principali risultati

I soggetti arruolati erano giovani (range 18-75 anni), l’asma era associata alla poliposi nel 48%-61% dei casi, lo score NPS (media) era di 6,1 e 6,4 punti, mentre lo score NCS (media) variava da 2,3 a 2,5 e lo SNOT-22 da 59 a 60, valori che indicano una poliposi grave. Inoltre, circa il 60% dei pazienti in passato aveva intrapreso un ciclo di corticosteroidi per via sistemica o era stato sottoposto a chirurgia, oltre il 90% dei pazienti assumeva mometasone spray nasale 200 mcg BID.

Dati pooled studi POLYP 1 e POLYP 2 alla 24° settimana

Valutazione endoscopica (NPS score)

In entrambi gli studi il punteggio NPS si è ridotto in modo coerente con una differenza vs placebo statisticamente significativa [diff. -0,86 (IC95% -1,18 a -0,54)]; il punteggio di partenza era di 6,3 su 8 punti e l’ipotesi statistica era di una riduzione di 1,5 punti.

Valutazione della congestione nasale (NCS score)

In entrambi gli studi il punteggio si è ridotto in modo coerente di circa 0,5 punti (IC95% -0,73 a -0,31) raggiungendo la significatività statistica. Il punteggio NCS di partenza era di 2,3 su 3 punti.

Tali miglioramenti sono stati osservati anche nei sottogruppi di pazienti con co-patologie asma e NSAIDS- ERD. Se si considerano gli esiti secondari valutati (gravità della sintomatologia, qualità di vita correlata alla rinosinusite e perdita dell'olfatto), OMA è risultato superiore al placebo. Nello specifico la riduzione del punteggio SNOT-22 è stata di -15,36 punti e quindi superiore alla minima riduzione clinicamente rilevante (MCID) pari -8,9 punti. Meno brillante anche se statisticamente significativo è il miglioramento di circa 4 punti dello score UPSIT se si considera che il valore al baseline era di circa 13 punti.

Sicurezza. Dagli studi per questa nuova indicazione non è emerso nessun nuovo segnale di sicurezza, pertanto, il profilo di rischio per omalizumab rimane invariato.

2.8. Ranibizumab per la retinopatia del prematuro

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

2.9. Brexpiprazolo per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti

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

3.1. Eliminazione PT per insulina degludec

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco considerata la determina AIFA pubblicata sulla G.U. n. 235 del 7 ottobre 2022 che riclassifica l'insulina degludec in classe A/RR PHT e abolisce il Piano terapeutico, recepisce tale determina ed elimina il Piano Terapeutico regionale (Doc.PTR 255) per la prescrizione di insulina degludec.

Inoltre, considerata la disponibilità di tre insuline basali (degludec, detemir e glargine) la CRF ritiene che a parità di condizione clinica e in assenza di esigenze specifiche la scelta dell'insulina basale dovrebbe tener conto per l'uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

Le condizioni cliniche/esigenze specifiche da considerare per la scelta fra le insuline basali sono:

- l'assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h con il trattamento insulinico multiniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- la presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- la necessità di flessibilità di orario nella somministrazione della insulina basale e capacità di gestire tale flessibilità.

La CRF ritiene, inoltre, opportuno che tale raccomandazione venga condivisa appena possibile con il Gruppo di lavoro sui farmaci per il diabete di prossima nomina.

4.1. Dexmedetomidina: estensione di indicazioni alla sedazione procedurale cosciente

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 dexmedetomidina alla "sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente". Dexmedetomidina è classificata in classe H OSP.

In riferimento al setting di utilizzo del farmaco e nel rispetto di quanto previsto nell'RCP, in particolare al punto 4.2. Posologia e modalità di somministrazione ed al punto 4.6. Avvertenze speciali e particolari precauzioni d'uso, la CRF ritiene che la sedazione procedurale con dexmedetomidina possa essere effettuata anche da personale medico non anestesista in pazienti a bassa criticità, individuabili come pazienti con ASA I-II, un'età < 70 anni, senza comorbidità cardiovascolari gravi, non affetti da OSAs, né da insufficienza epatica/renale end stage e con un BMI < 40 kg/mq.

Tale personale deve essere formato secondo i criteri della Formazione Continua Certificata (es. ALS) per la gestione delle emergenze respiratorie e cardiovascolari; deve inoltre avere conoscenza approfondita dei farmaci impiegati e delle modalità di monitoraggio/valutazione dei parametri vitali.

Si raccomanda che le Aziende sanitarie che intendono implementare la procedura di sedazione con dexmedetomidina si dotino di una procedura operativa che garantisca la rapida disponibilità/presenza di un Anestesista Rianimatore nelle sedi in cui vengono effettuate procedure che richiedano sedazione, da personale medico non anestesista.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'obiettivo della sedazione procedurale è quello di consentire l'esecuzione di procedure chirurgiche / diagnostiche in modo efficace, rendendole tollerabili ai pazienti. Nelle procedure che comportano dolore deve essere associata una analgesia adeguata poiché la sedazione non è sufficiente ad assicurare il controllo del dolore.

Il ricorso alla sedazione procedurale non riguarda esclusivamente interventi chirurgici eseguiti in sala operatoria ma può essere applicata anche in altri contesti (es. indagini di imaging, endoscopia), nei quali operatori sanitari diversi dagli anestesisti possono, dopo adeguata formazione, essere responsabili della sua somministrazione.

Il propofol e le benzodiazepine rimangono i farmaci sedativi più comunemente usati per la sedazione procedurale, spesso in combinazione con anestesia locale/regionale e/o oppioidi.

La dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori α_2 -adrenergici; inibisce il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche e possiede attività sedativa, analgesica e ansiolitica (a dosi sub-sedative). Gli effetti sono presumibilmente mediati dagli α_2 -adrenocettori del locus coeruleus.

Secondo quanto previsto dall'RCP del farmaco, nell'ambito della sedazione procedurale la dexmedetomidina deve essere somministrata mediante infusione di carico di 1 mcg/kg in 10 minuti o, per procedure meno invasive (es. chirurgia oftalmica), di 0,5 mcg/kg in 10 minuti. La posologia iniziale di mantenimento è di 0,6-0,7 mcg/kg/ora; è prevista la titolazione per mantenere l'effetto con dosi di 0,2-1 mcg/kg/ora.

La velocità dell'infusione di mantenimento deve essere regolata per raggiungere il livello desiderato di sedazione.

Rispetto alla gestione del farmaco:

- al punto 4.2. Posologia e modalità di somministrazione dell'RCP è riportato che *“Dexmedetomidina deve essere somministrata esclusivamente da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di anestesia in sala operatoria o durante procedure diagnostiche. Quando viene somministrata per la sedazione cosciente, i pazienti devono essere continuamente monitorati da persone non coinvolte nello svolgimento della procedura diagnostica o chirurgica. I pazienti devono essere monitorati continuamente per poter rilevare i primi segni di ipotensione, ipertensione, bradicardia, depressione respiratoria, ostruzione delle vie aeree, apnea, dispnea e/o desaturazione dell'ossigeno.*

Ossigeno supplementare deve essere immediatamente disponibile e fornito quando indicato. La saturazione di ossigeno deve essere monitorata mediante pulsossimetria”.

- al punto 4.6. Avvertenze speciali e particolari precauzioni d'uso: **“Monitoraggio:** dexmedetomidina deve essere utilizzato negli ambienti di terapia intensiva, camera operatoria e durante le procedure diagnostiche. Non è raccomandato l'utilizzo in altri ambienti. Durante l'infusione, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad un costante monitoraggio cardiaco. La respirazione deve essere monitorata in pazienti non intubati a causa del rischio di depressione respiratoria e in alcuni casi apnea. Il tempo di ripresa dopo l'uso di dexmedetomidina è stato riportato di circa un'ora”.

Precauzioni generali: Non deve essere dato come bolo e in ICU non è raccomandata una dose di carico; pertanto, coloro che utilizzano questo medicinale devono essere pronti ad usare un sedativo alternativo per il controllo acuto dell'agitazione o durante le procedure, specialmente durante le prime ore di trattamento.

Durante la sedazione procedurale può essere utilizzato un piccolo bolo di un altro sedativo se è necessario ottenere un rapido aumento del livello di sedazione.

Alcuni pazienti che hanno ricevuto dexmedetomidina sono risvegliabili e vigili quando stimolati. In assenza di altri segni e sintomi clinici questa non deve essere considerata come una prova di mancanza di efficacia.

La dexmedetomidina normalmente non causa sedazione profonda e i pazienti possono essere facilmente risvegliati. Pertanto, la dexmedetomidina non è adatta nei pazienti che non tollerano questo profilo di effetti, ad esempio quelli che richiedono una sedazione profonda continua.

Dexmedetomidina non deve essere usato come un anestetico generale d'induzione per l'intubazione o per fornire sedazione durante l'uso di medicinali miorilassanti.

Dexmedetomidina manca dell'azione anticonvulsivante di alcuni altri sedativi pertanto non sopprime l'attività delle crisi epilettiche sottostanti.

Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di dexmedetomidina con altre sostanze ad azione sedativa o con attività cardiovascolare, in quanto si possono verificare effetti additivi.

Dexmedetomidina non è raccomandato per la sedazione controllata dal paziente. Non sono disponibili dati adeguati.

Se utilizzato in ambiente ambulatoriale, bisogna effettuare uno stretto monitoraggio per almeno un'ora (o più a lungo in base alle condizioni del paziente), con una supervisione medica di almeno un'altra ora per garantire la sicurezza del paziente.

Quando dexmedetomidina viene utilizzato in ambito ambulatoriale, i pazienti devono essere affidati normalmente sotto la responsabilità di una terza parte che possa monitorarli adeguatamente.

I pazienti devono essere avvisati di astenersi dalla guida o da altre azioni pericolose e, ove possibile, di evitare l'uso di altri agenti che possono sedare (ad esempio benzodiazepine, oppioidi, alcool) per un periodo di tempo adeguato, valutato in base agli effetti osservati della dexmedetomidina, alla procedura, all'uso di farmaci concomitanti, all'età e alle condizioni del paziente.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione di dexmedetomidina a pazienti anziani. I pazienti anziani di età superiore a 65 anni possono essere più predisposti all'ipotensione a seguito della somministrazione di dexmedetomidina, inclusa una dose di carico, utilizzata per le procedure.

Deve essere considerata una riduzione della dose”.

Le principali Linee Guida internazionali sulla sedazione procedurale nei pazienti adulti (American Society of Anesthesiologists 2018, European Society of Anaesthesiology / European Board of Anesthesiology 2018) includono dexmedetomidina tra i farmaci sedativi da impiegare, insieme alle benzodiazepine (es. midazolam). Solo le LG della European Society of Anaesthesiology / European Board of Anesthesiology considerano la possibilità per personale non anestesista adeguatamente formato di somministrare la sedazione procedurale in pazienti a bassa criticità e ne definiscono i requisiti minimi di formazione. Specificano, inoltre, che la sedazione procedurale possa essere effettuata da personale non anestesista formato esclusivamente in Strutture che possano garantire la rapida disponibilità/presenza di un Anestesista Rianimatore.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'estensione delle indicazioni di dexmedetomidina alla sedazione procedurale si è basata principalmente sui risultati di due RCT multicentrici, in doppio cieco, gli studi MAC ed AWAKE:

Lo studio **MAC** [Candiotti KA et al. 2010] ha arruolato 326 pazienti adulti, in classe ASA I-IV, che avevano necessità di blocco anestetico locale e di sedazione procedurale nell'ambito di una procedura diagnostica o chirurgica in elezione con una durata attesa di almeno 30 minuti (le procedure comprendevano interventi ortopedici, oftalmologici, di plastica, impianto di stent vascolari, biopsie della mammella, ernie, fistole arterovenose, escissione di lesioni).

I pazienti sono stati randomizzati 2:2:1 a ricevere per la sedazione dexmedetomidina alla dose di carico di 0,5 (DEX 0,5) o 1mcg/kg (DEX 1,0) in 10 minuti seguita per il mantenimento dall'infusione in continuo alla velocità di 0,2-1mcg kg/h o placebo.

A partire da 15 minuti dopo l'infusione e fino a dimissione dal reparto di osservazione intensiva, era consentita la somministrazione di boli rescue di fentanyl 25 mcg ev al bisogno per il controllo del dolore; era inoltre prevista la somministrazione di boli rescue di midazolam da 0,5 mg ev se necessario ai fini della sedazione⁴. L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che non hanno richiesto la somministrazione rescue di midazolam (ovvero che hanno raggiunto o mantenuto un OAA/S ≤4 con il farmaco in studio). Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la dose media di midazolam rescue utilizzata per il mantenimento di una sedazione adeguata e la dose media di fentanyl assunta per il controllo del dolore.

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che non hanno richiesto la somministrazione rescue di midazolam (esito primario): il 40% dei pazienti nel braccio DEX 0,5, il 54% dei pazienti nel braccio DEX 1,0 ed il 3% nel braccio placebo ha raggiunto l'esito; la differenza assoluta rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di DEX⁵.

Esiti secondari:

Dose media di midazolam rescue utilizzata per il mantenimento di una sedazione adeguata: la dose media di midazolam rescue è stata di 1,4 mg nel braccio DEX 0,5, di 0,9 mg nel braccio DEX 1,0 e di 4,1 mg nel braccio placebo. La differenza assoluta rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di DEX⁵.

Dose media di fentanyl assunta per il controllo del dolore: la dose media di fentanyl è stata di 84,8 mcg nel braccio DEX 0,5, di 83,6 mcg nel braccio DEX 1,0 e di 144,4 mcg nel braccio placebo, indipendentemente dal tipo di procedura (vedi figura 6). La differenza assoluta rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di DEX⁵.

Figura 6. Dose di fentanyl totale somministrata ai fini dell'analgesia nello studio MAC.

Total dose of fentanyl (µg)	DEX 0.5 µg/kg load	P*	DEX 1 µg/kg load	P*	Placebo
All surgeries					
n	79		55		56
Mean	84.8	<0.001	83.6	<0.001	144.4
SD	52.9		52.7		100.1
Pooled Type 1 (orthopedics)					
n	38		39		20
Mean	50.1	0.0001	37.2	<0.0001	128.8
SD	56.42		49.29		90.06
Pooled Type 2 (ophthalmic)					
n	34		35		18
Mean	19.1	0.0048	8.6	0.0002	57.6
SD	29.55		25.68		64.64
Pooled Type 3 (breast biopsies, excision of lesions, and plastic surgical procedures)					
n	38		34		15
Mean	67.8	<.0001	56.6	0.0001	151.7
SD	55.11		66.09		85.81
Pooled Type 4 (arteriovenous fistulas, vascular stents, and other)					
n	24		21		10
Mean	65.5	0.0002	44.0	<0.0001	220.0
SD	78.81		59.11		137.84

Fentanyl was administered for pain score >3 during study drug infusion. Significantly less fentanyl was administered in both dexmedetomidine groups.

DEX = dexmedetomidine.

* P value from analysis of variance model comparing each DEX arm versus the placebo arm.

Lo studio **AWAKE** [Bergese SD et al. 2010] ha arruolato 105 pazienti adulti, in classe ASA I-IV, che dovevano essere sottoposti ad intubazione programmata con fibroscopio (AFOI) da svegli, essendo considerati pazienti con "vie aeree difficili"⁶. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere DEX (dose di carico 1mcg/kg in 10

⁴ per mantenere uno score OAA/S ≤4. Lo score OAA/S è uno score validato per la valutazione dello stato di veglia. Un punteggio di 5 = risponde prontamente quando chiamato con un tono di voce normale; 4= risponde solo dopo leggera sollecitazione; 3= risponde solo se chiamato a voce alta e/o ripetutamente; 2= risposta letargica quando chiamato con tono di voce normale; 1= non risponde a leggera sollecitazione

⁵ Nel report dello studio è riportato unicamente il valore di p (p <0,001).

⁶ il 67% dei pazienti aveva una classe Mallampati 2/3.

minuti, seguita per il mantenimento dall'infusione alla velocità di 0,7 mcg/kg/h) o placebo. I pazienti erano stratificati per classe ASA (classe I-III e IV) e classe Mallampati (classe 1-3 e classe 4).

Il grado di sedazione dei pazienti mediante scala Ramsey veniva valutato a partire da 15 minuti dall'inizio dell'infusione di DEX; se l'RSS score era uguale a 1 era prevista l'infusione di 0,5 mg di midazolam ev. La "topicalizzazione" con lidocaina ai fini dell'AFOI veniva effettuata per valori dello score RSS ≥ 2 .

Era prevista la somministrazione di midazolam rescue se la DEX da sola in mantenimento non era sufficiente a mantenere un grado di sedazione adeguato a garantire l'esecuzione dell'AFOI.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che non hanno richiesto la somministrazione rescue di midazolam; la dose media di midazolam rescue utilizzata per il mantenimento di una sedazione adeguata è stata valutata come esito secondario.

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che non hanno richiesto la somministrazione rescue di midazolam (esito primario):

il 53% dei pazienti nel braccio DEX ed il 14% nel braccio placebo ha raggiunto l'esito; la differenza assoluta per il braccio DEX rispetto al braccio placebo è risultata statisticamente significativa.

Esiti secondari:

Dose media di midazolam rescue utilizzata per il mantenimento di una sedazione adeguata: la dose media di midazolam rescue è stata di 1,07 mg nel braccio DEX e 2,85 mg nel braccio placebo. La differenza assoluta tra DEX e placebo è risultata statisticamente significativa.

Per entrambi gli esiti era riportato unicamente il valore di p.

Sicurezza. In entrambi gli studi le alterazioni pressorie (iper o ipotensione) sono state segnalate con frequenza più elevata con DEX che con placebo; non sono stati segnalati casi di depressione respiratoria.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 13 febbraio 2023