



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

**COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**  
**Verbale riunione del giorno 15 giugno 2023 ore 14:30 – 18:05**

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott. Carlo Descovich, Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo, Dott. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Marco Fusconi, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Maria Giulia Negri, Dott.ssa Silvia Ricconi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza, Prof. Pierluigi Viale.

Il Dott. Antonio Balotta ha partecipato fino alle 17:41, Dott.ssa Marcora Mandreoli ha partecipato dalle 14:30 alle 15:25 e dalle 16:58 alle 18:05, il Dott. Stefano Tamberi ha partecipato fino alle 15:56, la Prof.ssa Valeria Tugnoli ha partecipato fino alle 17:32.

**Presenze Segreteria Scientifica:**

Dott.ssa Roberta Girolini, Dott.ssa Lucia Magnano (fino alle 15:26), Dott.ssa Elisabetta Pasi, Dott.ssa Anna Maria Potenza.

Hanno partecipato in qualità di uditori: la Dott.ssa Ester Sapigni e la Dott.ssa Marta Morotti.

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

Il Coordinatore, con il supporto dell'esperto in materia giuridica della Commissione Regionale del Farmaco, condivide la prima bozza dell'aggiornamento del Regolamento della CRF.

In particolare, le modifiche proposte riguardano:

- il punto 1.5 **Rapporti con le Commissioni del Farmaco di Area Vasta** del primo capitolo relativo all' "organizzazione";
- il capitolo 2 **Modalità di funzionamento**

La CRF le approva e concorda di proseguire ad aggiornare il Regolamento nelle successive riunioni.

**2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione**

Non sono stati portati argomenti in valutazione GREFO all'attenzione della CRF.

**2.2. Buprenorfina/naloxone per il trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'associazione buprenorfina/naloxone per l'indicazione approvata e rimborsata SSN: "trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo dell'aggiunta del naloxone alla buprenorfina è quello di scoraggiarne l'uso improprio per via endovenosa. L'associazione è indicata in adulti e adolescenti di età superiore a 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza".

Tenuto conto del fatto che:

- l'associazione è disponibile in due formulazioni per uso transmucosale: compresse sublinguali e film sublinguali;
- la formulazione in film presenta caratteristiche di mucoadesività che ne impediscono il distacco dalla mucosa orale una volta applicato, fino a completa dissoluzione;

- per la formulazione in compresse sublinguali, disponibile in commercio da tempo, è scaduta la copertura brevettuale e sono disponibili medicinali equivalenti,
- per la formulazione in film, più recente, è disponibile esclusivamente l'originator, con notevoli differenze di costo rispetto alle compresse sublinguali;
- le compresse sublinguali sono disponibili sia in confezioni da 7 che da 28 compresse mentre i film solo in confezioni da 28 unità;
- dal confronto con i farmacisti delle Aziende sanitarie è emerso che:
  - la fornitura dei medicinali ai SerD avviene sulla base delle richieste degli stessi ai rispettivi Servizi farmaceutici
  - le scelte terapeutiche per la disassuefazione da oppioidi dipendono da vari fattori:
    - tipologia dei soggetti che afferiscono ai SerD
    - eventuale presenza nel singolo soggetto di comorbidità
    - rischio che il medicinale non venga utilizzato dalla persona a cui è stato prescritto ma venga ceduto in modo fraudolento ad altri,
    - esperienza del medico
  - sono preferite in generale le formulazioni/confezioni contenenti poche unità posologiche per ridurre il rischio di uso inappropriato o di cessione ad altri.

la CRF chiede che il coordinamento dei SerD condivida gli elementi emersi e formuli un parere rispetto al posto in terapia della associazione buprenorfina/naloxone e delle sue formulazioni.

Pertanto, l'inserimento in PTR del farmaco buprenorfina/naloxone diverrà effettivo una volta acquisito tale parere.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

In base ai dati disponibili, in Europa si stimano circa 7 - 8.000 decessi all'anno per overdose o per l'assunzione di oppioidi insieme a sostanze stupefacenti o alcool. Secondo la Società Italiana di Tossicologia (SITox), in Italia si stimano 350.000 persone con dipendenza da oppioidi, di cui circa 140.000 in trattamento per la disassuefazione. L'età media si aggira intorno a 25-26 anni, con picchi che arrivano a 60 anni.

La terapia sostitutiva con oppioidi ha l'obiettivo di ridurre l'uso illecito e i comportamenti ad alto rischio e criminali ad esso associati.

Le principali Linee Guida di riferimento per la terapia di disassuefazione da oppioidi (LG ASAM 2020) raccomandano che tutti i farmaci approvati per il trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi siano disponibili per l'uso clinico e la scelta del farmaco tra metadone, buprenorfina e naltrexone avvenga tenendo conto delle preferenze del paziente, della storia pregressa rispetto ai trattamenti a cui questo è stato sottoposto, del suo stato di salute e del setting in cui avviene il trattamento.

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore  $\mu$ -oppioide e un antagonista del recettore  $\kappa$ -oppioide utilizzato in molti paesi per il trattamento del dolore da moderato a grave.

La somministrazione sublinguale non è soggetta ad inattivazione del farmaco per metabolismo di primo passaggio epatico. L'emivita di eliminazione varia da 20 a 73 ore (media 37 ore).

Poiché l'eliminazione è principalmente epatica (metabolizzata dal CYP3A4), non vi è alcun rischio di accumulo nelle persone con insufficienza renale.

Secondo quanto riportato in RCP, il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della dipendenza da oppioidi.

La posologia di induzione (giorno 1) è di 4 mg di buprenorfina/1 mg di naloxone ripetuta fino ad un massimo di 12 mg/3 mg.

Per la stabilizzazione e il mantenimento deve essere individuata la dose che consenta il raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche richieste per sopprimere i sintomi da astinenza.

La posologia massima di buprenorfina prevista è di 24 mg/die; l'uso di dosi più elevate può aumentare il rischio di diversione.

La riduzione graduale della dose di buprenorfina generalmente può essere effettuata nell'arco di diversi mesi, fino a giungere all'interruzione e deve essere associata ad un attento monitoraggio.

Al fine di ridurre la possibilità di diversione, le strategie raccomandate includono frequenti visite ambulatoriali (per es., settimanali all'inizio del trattamento), in cui è previsto anche il controllo della compliance e l'esecuzione di "test antidroga", inclusi i test per la ricerca di buprenorfina e dei suoi metaboliti.

L'inclusione del naloxone nella formulazione in compresse sublinguali, in rapporto fisso di 1:4 rispetto alla buprenorfina non ha lo scopo di aumentare l'efficacia del trattamento di disassuefazione ma, piuttosto, di scoraggiare la possibile diversione della buprenorfina verso un uso improprio per via parenterale.

Combinazioni di buprenorfina e naloxone hanno dimostrato di causare la comparsa di segni e sintomi di astinenza quando somministrate per via endovenosa a persone dipendenti da oppioidi.

In base ai dati pubblicati, la combinazione buprenorfina-naloxone non sembra influenzare l'insorgenza di astinenza da oppioidi in persone le cui condizioni si sono stabilizzate con l'uso di una dose terapeutica di buprenorfina.

#### **APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

La registrazione mediante procedura centralizzata dell'associazione buprenorfina/naloxone in **compresse sublinguali**, avvenuta nel 2006, si è basata principalmente sui risultati di un RCT di fase III, in doppio cieco, durato 4 settimane (studio CR96/013) e di uno studio a lungo termine in aperto della durata di 48-52 settimane, in cui sono stati arruolati sia pazienti che avevano completato lo studio 013 che pazienti non precedentemente trattati con l'associazione (studio CR96/014). Lo studio 013 e lo studio 014 sono disponibili come unica pubblicazione e sono stati coordinati dal Veterans Affairs (VA) Medical Center. [Fudala PJ et al. for the Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group NEJM 2003]

Sono stati arruolati soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni, con dipendenza da oppioidi (secondo DSM-IV), che si sottoponevano volontariamente a terapia farmacologica per la disassuefazione.

Lo **studio 013** ha arruolato 326 soggetti con un'età media di 38 anni, prevalentemente di sesso maschile (70% circa), con una storia di abuso di eroina (mediana 84 mesi), la metà circa dei quali precedentemente arruolati in un programma di disassuefazione con metadone / levometadil acetato). Inoltre, la metà circa delle persone arruolate aveva un lavoro stabile full time nei 3 anni precedenti.

Le persone arruolate sono state randomizzate 1:1:1 a ricevere in doppio cieco l'associazione buprenorfina/naloxone, la sola buprenorfina o placebo tutti in compresse sublinguali. Per entrambi i bracci a trattamento attivo, la dose iniziale di buprenorfina è stata di 8 mg al giorno 1, poi i pazienti hanno proseguito il trattamento alla dose di 16 mg.

L'assunzione del farmaco avveniva in ambulatorio; dosi da assumere al domicilio erano affidate ai pazienti solo il venerdì per il finesettimana. In occasione dell'accesso all'ambulatorio i pazienti ricevevano, inoltre, un counselling, come parte del programma di disassuefazione.

Gli esiti primari valutati erano rappresentati dal desiderio di assunzione di oppioidi (opiate craving)<sup>1</sup> e dall'uso illecito di sostanze<sup>2</sup>.

#### **Principali risultati:**

Il Comitato per il monitoraggio dei dati e della sicurezza del Centro coordinatore ha raccomandato di terminare anticipatamente lo studio in quanto buprenorfina da sola e la combinazione di buprenorfina e naloxone avevano dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo. Al momento in cui lo studio è stato interrotto, 326 soggetti erano stati arruolati e randomizzati, 323 avevano ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e 243 avevano completato lo studio.

**Percentuale di test urine negative agli oppioidi (esito primario):** il 17,8% dei test urine nel braccio buprenorfina/naloxone (BUP/NAL), il 20,7% nel braccio BUP ed il 5,8% con placebo è risultato negativo. Sia BUP/NAL che BUP sono risultati statisticamente superiori al placebo ( $P < 0,001$  per entrambi i confronti).

**Variatione del punteggio VAS relativo all' "opiate craving" alla settimana 4 vs baseline (esito primario):** il punteggio mediano si è ridotto, rispettivamente, da 62,4 a 29,8 nel braccio BUP/NAL, da 63,3 a 33,0 nel braccio BUP e da 65,6 a 55,1 nel braccio placebo. Sia BUP/NAL che BUP sono risultati statisticamente superiori al placebo ( $P < 0,001$  per entrambi i confronti).

Nello **studio 014** sono stati arruolati complessivamente 461 soggetti, di cui 268 provenienti dallo studio 013 e gli altri naïve. L'obiettivo primario dello studio era di valutare la sicurezza della somministrazione a lungo

<sup>1</sup> Misurato con Scala visuale-analogica da 100 mm, dove: 0 = "no craving" e 100 = "il desiderio più intenso che abbia mai avuto".

<sup>2</sup> Valutato mediante test sulle urine

termine di BUP/NAL; era, inoltre, prevista la valutazione, ai fini dell'efficacia, dell'uso di sostanze, attraverso test urine.

Ai fini della valutazione della sicurezza sono, inoltre, stati considerati ulteriori 11 pazienti che nell'ambito dello studio 013 erano stati trattati pur non avendo completato le 4 settimane previste (lo studio è stato interrotto precocemente per beneficio).

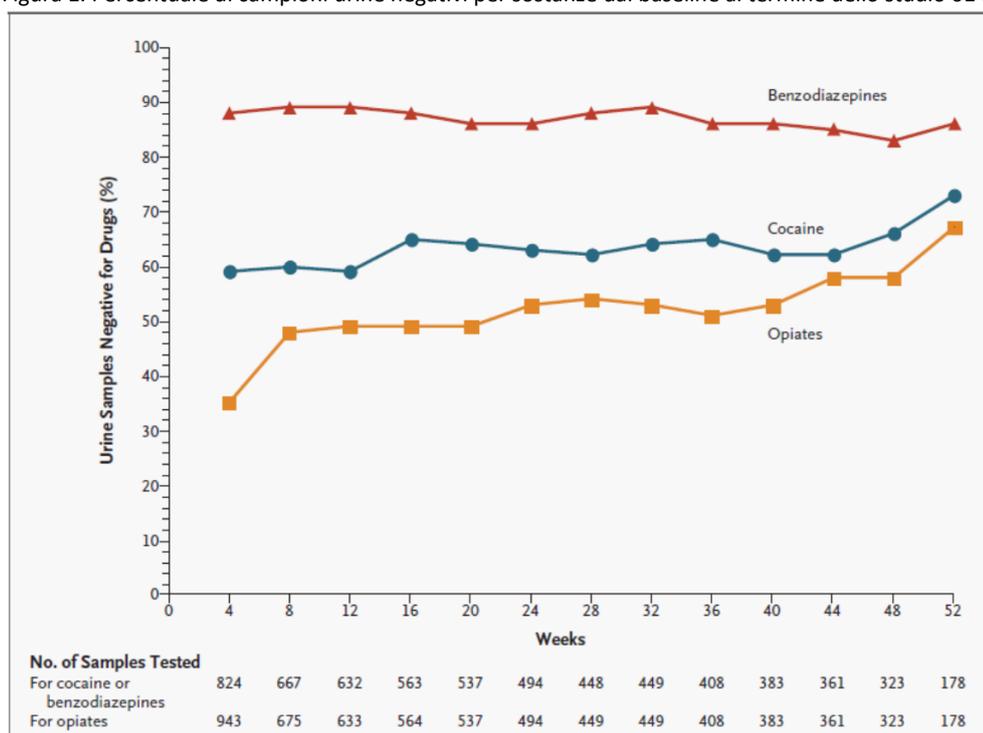
Come già ricordato, la durata globale di esposizione al trattamento attivo è stata di 52 settimane.

### Principali risultati:

La Figura 1, tratta dal report dello studio, illustra l'andamento in funzione del tempo della percentuale dei pazienti con test urine negativo per sostanze (benzodiazepine, cocaina, oppioidi).

La percentuale di test negativi si è mantenuta stabilmente al di sopra del 50% per tutta la durata dello studio 014.

Figura 1. Percentuale di campioni urine negativi per sostanze dal baseline al termine dello studio 014



**Sicurezza.** I principali eventi avversi segnalati hanno riguardato il SN (cefalea, sindrome da astinenza, dolore, insonnia), il tratto gastroenterico (dolore addominale, diarrea, stipsi, nausea, vomito). Sono, inoltre, state segnalate con frequenza >10% sudorazioni e dolore, non meglio caratterizzato.

Le differenze vs placebo sono risultate statisticamente significative per:

- la sindrome da astinenza, con una frequenza maggiore con il placebo (37,4%) che con BUP/NAL (25,2%) o la sola BUP (18,4%)
- la diarrea con una frequenza maggiore con il placebo (15,0%) che con BUP/NAL (3,7%) o la sola BUP (4,9%)
- la stipsi con una frequenza maggiore con BUP (7,8%) e BUP/NAL (12,1%) vs placebo (2,8%)

La registrazione mediante procedura centralizzata dell'associazione buprenorfina/naloxone in **film sublinguale** è avvenuta a 14 anni di distanza (2020) attraverso la sottomissione ad EMA di un nuovo dossier, in una fase per cui è ormai scaduto il brevetto delle compresse sublinguali, per le quali sono disponibili diversi farmaci equivalenti.

A supporto della registrazione del film sono stati presentati 2 studi di fase II che avevano l'obiettivo di caratterizzare la farmacodinamica e la farmacocinetica del film rispetto alle compresse sublinguali ed alla sola BUP.

Il primo ha confrontato il film con le compresse sublinguali ed ha valutato la variazione della posologia dal baseline alla settimana 13 e la percentuale di pazienti che avevano modificato la dose nel periodo di osservazione.

Le figure 2 e 3 tratte dal dossier registrativo mostrano i risultati:

Figura 2. Confronto BUP/NAL film vs BUP/NAL compresse sublinguali. Variazione (media e mediana) della dose totale giornaliera vs baseline

Table Change in Total Daily Dose (mg/day) from Baseline by Visit

	Buprenorphine and Naloxone Soluble Film						
	Visit 3 (Week 2)	Visit 4 (Week 4)	Visit 5 (Week 6)	Visit 6 (Week 8)	Visit 7 (Week 10)	Visit 8 (Week 12)	Visit 9 (Week 13)
<b>Sublingual</b>							
n	176	164	157	151	141	128	159
Mean (SD)	0 (0.15)	0.4 (1.83)	0.8 (2.44)	1.2 (2.84)	1.4 (3.18)	1.4 (3.09)	1.3 (2.98)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Range	0 – 2	-4 – 12	-4 – 12	-4 – 12	-8 – 12	-4 – 12	-4 – 12
<b>Buccal</b>							
n	170	165	158	151	145	135	170
Mean (SD)	0 (0.0)	0.2 (1.46)	0.4 (2.32)	1.0 (2.96)	1.4 (3.42)	1.4 (3.64)	1.2 (3.41)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Range	0	-8 – 8	-8 – 8	-8 – 12	-8 – 12	-8 – 16	-8 – 16

Abbreviations: SD = standard deviation

Data derived from Section 14, Statistical Table 20.1.

Figura 3. Confronto BUP/NAL film vs BUP/NAL compresse sublinguali. Percentuale di soggetti che hanno modificato la posologia va baseline

Table Number (%) of Subjects with Changes from Baseline in Total Daily Dose

	Buprenorphine and Naloxone Soluble Film Number (%) of Subjects						
	Visit 3 (Week 2)	Visit 4 (Week 4)	Visit 5 (Week 6)	Visit 6 (Week 8)	Visit 7 (Week 10)	Visit 8 (Week 12)	Visit 9 (Week 13)
<b>Sublingual</b>							
n	176	164	157	151	141	128	159
Decrease	0	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.1)	2 (1.6)	2 (1.3)
No change	175 (99.4)	150 (91.5)	136 (86.0)	123 (81.5)	108 (76.6)	100 (78.1)	125 (78.6)
Increase	1 (0.6)	12 (7.3)	20 (12.7)	26 (17.2)	30 (21.3)	26 (20.3)	32 (20.1)
<b>Buccal</b>							
n	170	165	158	151	145	135	170
Decrease	0	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.1)	4 (3.0)	5 (2.9)
No change	170 (100)	157 (95.2)	140 (88.6)	125 (82.8)	110 (75.9)	103 (76.3)	133 (78.2)
Increase	0	7 (4.2)	15 (9.5)	24 (15.9)	32 (22.1)	28 (20.7)	32 (18.8)

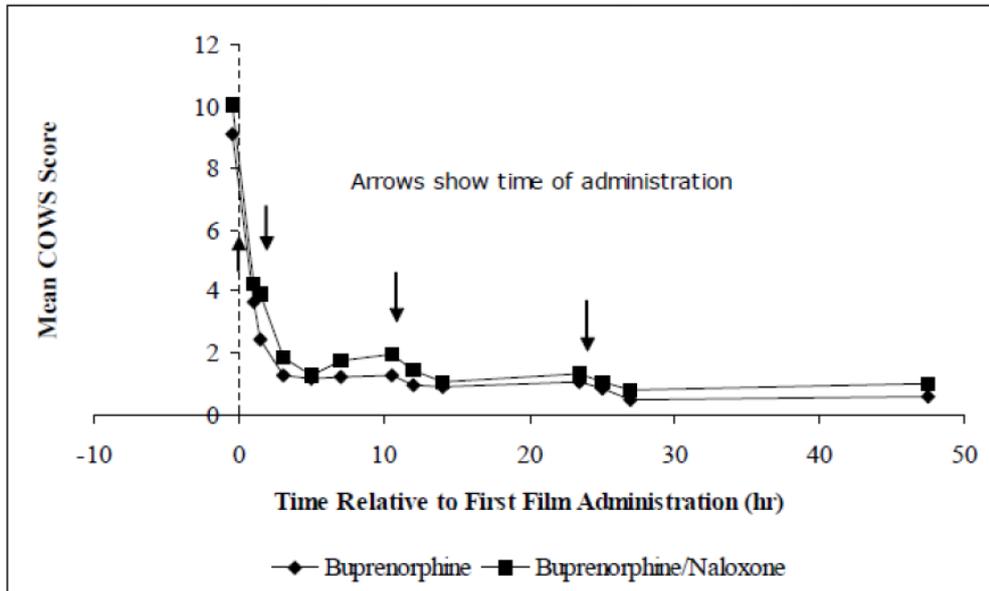
Data derived from Section 14, Statistical Table 22.1.

La variazione nel tempo della posologia è risultata simile tra le due formulazioni; la maggior parte dei soggetti non ha richiesto aggiustamenti della dose, indipendentemente dalla formulazione.

Il secondo studio ha valutato l'effetto del film contenente BUP/NAL vs il film contenente la sola BUP sulla astinenza, utilizzando la Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS).

Gli score medi raggiunti sono risultati sostanzialmente sovrapponibili tra BUP film e BUP/NAL film (figura 4).

Figura 4. Variazione del COWS score con il film di BUP o BUP/NAL durante la fase di induzione (prime 48 ore di somministrazione)



### 2.3. Triplice terapia inalatoria di mantenimento per l'asma non controllato

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver:

- valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la triplice terapia inalatoria di mantenimento con l'associazione di un LABA/LAMA/ICS per l'asma grave (Step 5 delle Linee Guida GINA), realizzata mediante associazione estemporanea di due erogatori (indicazione approvata esclusivamente per tiotropio MDI) o attraverso un singolo erogatore (indicazione approvata per le associazioni precostituite di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI e mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio DPI). I dati disponibili indicano che la triplice terapia inalatoria, indipendentemente dal modo in cui è realizzata, consente di ottenere un modesto incremento della funzionalità respiratoria rispetto alla duplice LABA/ICS, in generale inferiore alla minima differenza considerata clinicamente rilevante, ed una riduzione statisticamente significativa delle riacutizzazioni anche se inferiore in termini assoluti a 1 riacutizzazione/anno;
- considerato le raccomandazioni delle LG GINA (aggiornamento 2023), di riferimento a livello internazionale per il trattamento dell'asma, che collocano la triplice terapia inalatoria allo step 5, come opzione di mantenimento nei pazienti (a partire dai 6 anni) con asma non adeguatamente controllato dalla duplice terapia inalatoria ICS/LABA con dosi medio/alte di ICS;
- considerati i criteri di eleggibilità alla triplice terapia di mantenimento definiti da AIFA e riportati nei Piani terapeutici per la prescrizione delle due triplici in unico erogatore attualmente disponibili che prevedono in particolare che il paziente con diagnosi di asma grave presenti:
  - una persistente limitazione al flusso (PAL) al test di reversibilità con broncodilatatore;
  - una storia di almeno 2 riacutizzazioni nell'anno precedente o di almeno una riacutizzazione che abbia richiesto il ricovero nonostante la terapia di mantenimento con LABA/ICS alla massima dose tollerata
- tenuto conto, inoltre, del fatto che la triplice realizzata estemporaneamente può consentire, nei pazienti in cui è possibile prendere in considerazione lo step down del trattamento, la riduzione della dose del corticosteroide, mantenendo fissa la posologia sia del LAMA che del LABA,

ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR:

a. per la terapia di mantenimento inalatoria dell'asma grave nell'adulto:

- di tiotropio MDI;
- dell'associazione precostituita di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI

- dell'associazione preconstituita di mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio DPI

**b. per la terapia di mantenimento dell'asma grave nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti:**

- di tiotropio MDI, l'unico farmaco che attualmente presenta l'indicazione approvata e rimborsata per l'uso nell'ambito della triplice terapia inalatoria di mantenimento in tale fascia di età.

Tiotropio MDI è classificato in classe A RR; le associazioni preconstituite di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI e di mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio DPI sono classificate in classe A RRL e la prescrizione mediante i relativi Piani terapeutici cartacei AIFA è limitata agli specialisti che operano in regime SSN, dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di II livello.

La CRF raccomanda che, tenuto conto delle caratteristiche dei pazienti candidati al trattamento con la triplice terapia inalatoria per il controllo dell'asma grave, individuate dai criteri di eleggibilità definiti da AIFA, che configurano pazienti con broncoostruzione irreversibile o solo parzialmente reversibile, essa venga attuata, quando le dosi da somministrare lo consentono, utilizzando le associazioni preconstituite LABA/LAMA/ICS al fine di garantire una migliore compliance. Si fa, inoltre, osservare che le associazioni preconstituite presentano un costo per mese di terapia inferiore a quelle estemporanee.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le Linee Guida GINA (aggiornamento 2023) collocano la triplice terapia inalatoria di mantenimento allo step 5, come strategia di mantenimento per il trattamento dell'asma grave non controllato, a partire dai 6 anni di età.

Secondo la definizione riportata nelle Linee Guida, per asma grave si intende un'asma che rimane non controllato nonostante la terapia ottimizzata con la "duplice terapia inalatoria" LABA/ICS, in cui il corticosteroide inalatorio è somministrato ad una dose "alta" o che richiede la somministrazione di un ICS ad alta dose in associazione ad un LABA per mantenerne il controllo.

Attualmente la triplice terapia inalatoria è attuabile:

- mediante la somministrazione di tiotropio attraverso il device Respimat (MDI) in associazione estemporanea ad un LABA/ICS. Per l'indicazione nell'ambito della triplice terapia di mantenimento dell'asma grave tiotropio è approvato e rimborsato SSN a partire dai 6 anni di età;
- mediante la somministrazione mediante unico erogatore delle associazioni preconstituite beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio (attraverso un MDI che genera particelle extrafini) o mometasone furoato + indacaterolo + glicopirronio attraverso il device Breezhaler (DPI). Le due associazioni sono approvate solo per l'uso nell'adulto e AIFA ha definito un Piano terapeutico per la prescrizione che individua i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

La Tabella 1 riassume le caratteristiche principali dei farmaci attualmente rimborsati per la triplice terapia inalatoria di mantenimento dell'asma grave:

Tabella 1. Caratteristiche principali dei farmaci inalatori attualmente rimborsati per la triplice terapia di mantenimento dell'asma grave

p.a.	Nome comm. e conf.	Indicazioni approvate	Classe SSN
Tiotropio bromuro (TIO)  <i>“Triplice” come associazione estemporanea</i>	Spiriva Respimat® - 1 inal 60 erog. - 1 cart. 60 erog. Titolare AIC: Boehringer Ing.	trattamento broncodilatatore <b>aggiuntivo</b> di mantenimento in pazienti con asma grave <b>a partire dai 6 anni</b> di età che hanno manifestato $\geq 1$ <b>riacutizzazioni gravi</b> nel corso dell'ultimo anno	A RR (rimborsato per l'indicazione autorizzata)
Beclometasone diprop. (BDP) + Formoterolo fumarato (FF) + Glicopirronio (GLY)  <i>Associazione fissa</i>	Trimbow® 1 MDI extrafine 120 dosi - 87/5/9 mcg - 172/5/9 mcg  Titolare AIC: Chiesi	Terapia di mantenimento dell'asma in <b>pazienti adulti</b> per i quali l'associazione di un LABA e una dose elevata di ICS non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato $\geq 1$ <b>esacerbazioni</b> dell'asma nell'anno precedente.	A RRL PT cartaceo AIFA (rimborsabilità limitata da criteri di eleggibilità) *
Mometasone furoato (MF) + Indacaterolo (IND) + Glicopirronio (GLY)  <i>Associazione fissa</i>	Energair® * Breezhaler 30 cps + inalatore Breezhaler  Titolare AIC: Novartis	trattamento di mantenimento dell'asma in <b>pazienti adulti</b> non adeguatamente controllati da un'associazione di mantenimento di un LABA ed alte dosi di un ICS, che hanno avuto $\geq 1$ <b>riacutizzazioni</b> asmatiche nell'anno precedente.	A RRL PT cartaceo AIFA (rimborsabilità limitata da criteri di eleggibilità) *

\*per la prescrizione delle due associazioni precostituite ICS/LABA/LAMA, AIFA ha definito un Piano terapeutico che deve essere compilato da parte degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di secondo livello.

Ai fini della rimborsabilità devono essere soddisfatte, alla prima prescrizione tutte le seguenti condizioni:

1. Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:
  - un valore di  $FEV_1 \leq 80\%$  del predetto
  - un rapporto  $FEV_1/FVC \leq 0,7$
2. Paziente con almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.

Tiotropio è rimborsato per il trattamento dell'asma grave nell'adulto da marzo 2017 (GU n. 65 del 18.03.2017), negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età da luglio 2021 (GU n. 174 del 22.07.2021).

La CRF aveva già preso in esame entrambe le indicazioni terapeutiche, rispettivamente nelle riunioni di:

- luglio 2017 (adulti)
- novembre e dicembre 2021 (valutazione indicazione pediatrica e rivalutazione dell'indicazione nell'adulto)

decidendo di attendere ad inserire l'indicazione in PTR. Le motivazioni sono illustrate nei verbali delle riunioni pubblicati su ERSalute nella sezione relativa al PTR (<https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco>). A dicembre 2021 la CRF aveva, infatti, ritenuto di mantenere la valutazione in approfondimento in attesa dell'esito della negoziazione da parte di AIFA della rimborsabilità delle triplici con un unico erogatore.

La determina relativa alla rimborsabilità SSN di mometasone furoato + Indacaterolo + Glicopirronio in erogatore Breezhaler (DPI) è stata pubblicata nella GU n. 258 del 04.11.2022 e quella relativa alla rimborsabilità SSN di beclometasone dipropionato + formoterolo fumarato + glicopirronio MDI nella GU n. 56 del 07.03.2023.

**APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

Numerosi studi hanno valutato efficacia e sicurezza della triplice terapia inalatoria nel trattamento dell'asma grave.

Di seguito sono riportati i PICOT dei principali RCT che hanno supportato la registrazione dei farmaci attualmente disponibili:

a. Tiotropio Respimat in associazione estemporanea a LABA/ICS:

	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcomes
<b>Tiotropio (MDI)</b>						
PrimoTinA 1 e 2 [Kerstjens et al 2012] 2 RCT multicentrici, doppio cieco, UNICO REPORT. Randomizzazione 1:1, NO STRATIF.	Studio 1: 459 Studio 2: 453 Tot. 912	<b>Criteri inclusione:</b> età 18-75 aa., storia di asma (diagnosi ad età < 40 aa.) ≥5 aa., ACQ-7 score ≥1,5 punti, FEV1 prebroncodil. ≤80% dell'atteso ed FVC postbroncodil. ≤70% dell'atteso, nonostante la terapia giornaliera con <b>ICS dosi alte</b> (BUD ≥800 mcg o equiv.) + LABA, storia di <b>≥1 riacutizzazione</b> che ha richiesto l'uso di OCS <b>nell'anno precedente</b> , non fumatori o storia di fumo ≤10 pacchetti/aa e <b>no fumo nell'aa prec.</b>	TIO respimat (5 mcg QD) in add on a LABA + ICS ad alte dosi	Placebo respimat in add on a LABA + ICS ad alte dosi	48 sett.	1°: FEV1 di picco (entro 3 h dalla dose) FEV1 a valle Tempo alla 1° riacutizz. grave (analisi per protocol sui pooled data a <b>48 settimane</b> )  2° includono: tempo alla 1° riacutizz.
<b>Era consentito</b> l'uso di teofillina retard, antileucotrieni, OMA e OCS (≤5 mg/die) purchè nell'ambito di una terapia di mantenimento a dosi stabili. <b>Rescue medication:</b> salbutamolo o albuterolo MDI						

b. Indacaterolo/glicopirronio/mometasone Breezhaler (DPI) in associazione fissa:

	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcomes
<b>Indacaterolo/glicopirronio/mometasone (DPI)</b>						
IRIDIUM [Kerstjens et al 2020] RCT multicentrico, doppio cieco. Randomizzazione 1:1:1:1:1, STRATIF. per area di provenienza  Presente 1 braccio FLU/SAL	3.092	<b>Criteri inclusione:</b> età 18-75 aa., età tra 18 e 75 aa, diagnosi di asma da almeno 1 aa, FEV1<80% dell'atteso e incremento del FEV1 di almeno il 12% o 200 ml dopo inalazione di salbutamolo o albuterolo, sintomatici al run-in, punteggio ACQ-7 ≥1,5, storia documentata di <b>≥ 1 riacutizzazione di asma nell'anno precedente</b> che ha richiesto visita medica, accesso al PS, ospedalizzazione, trattamento con OCS, trattamento con <b>dosi medio/alte di LABA/ICS</b> da ≥ 3 mesi e stabili da ≥ 1 mese prima dello screening.	TIO respimat (5 mcg QD) in add on a LABA + ICS ad alte dosi	Placebo respimat in add on a LABA + ICS ad alte dosi	48 sett.	1°: Δ FEV1 a valle  2° includono: variazione dei parametri spirometrici; tasso di riacutizzazioni a 52 wks (descrittivo)
<b>Rescue medication:</b> salbutamolo MDI						

	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcomes
<b>Indacaterolo/glicopirronio/mometasone (DPI)</b>						
ARGON [Gessner C et al 2020] RCT multicentrico, cieco parziale, di non inferiorità. Randomizz. 1:1:1, STRATIF. n.d.	1.426	<b>Criteri inclusione:</b> età ≥ 18 aa, diagnosi di asma da ≥ 6 mesi prima dello screening, sintomatici (ACQ-7 ≥1,5) nonostante il trattamento con <b>dosi medio/alte di ICS/LABA</b> , storia documentata di <b>≥ 1 riacutizzazione di asma nell'anno precedente</b> che ha richiesto visita medica, accesso al PS, ospedalizzazione, trattamento con OCS per ≥3 gg, FEV1 pre-broncodilatatore <85% dell'atteso e incremento del FEV1 di almeno il 12% o 200 ml dopo inalazione di salbutamolo o albuterolo o evidenza nei precedenti 5 aa di reversibilità o risposta positiva al test di provcazione bronchiale.	MF/IND/GLY 80 µg, 150 µg, 50 µg (dose media) OD  MF/IND/GLY 160 µg, 150 µg, 50 µg (dose alta) OD  mediante dispositivo Breezhaler	FLU/SAL 500 µg, 50 µg BID (dose alta) mediante Accuhaler + TIO 5mcg OD mediante Respimat	24 sett.	1°: variazione dello score AQLQ vs baseline  2° includono: variazione dei parametri spirometrici. Le riacutizz. sono un esito esplorativo
<b>Rescue medication:</b> salbutamolo MDI						

c. Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato/Glicopirronio (MDI) in associazione fissa:

N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Outcomes	
<b>Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato/Glicopirronio (MDI)</b>						
TRIMARAN e TRIGGER [Virchow JC et al. 2019] 2 RCT multicentrici, doppio cieco. Randomizz. TRIMARAN: 1:1 TRIGGER: 2:2:1 STRATIF. per Paese di provenienza	TRIMARAN: 1.455 TRIGGER: 1.437 Tot. 2.892	<b>Criteri inclusione:</b> età 18-75 aa., diagnosi di asma da almeno 1 aa (diagnosi ad età < 40 aa.), FEV1 prebroncodil. ≤80% dell'atteso, reversibilità (=incremento del FEV1 del 12% o di 200 ml a 15 min dall'inalazione di salbutamolo), ACQ-7 ≥1,5, ≥1 <b>riacutizzazione</b> che ha richiesto l'uso di OCS, l'accesso in PS o il ricovero <b>nell'anno precedente</b> , terapia stabile con LABA/ICS da ≥4 settimane, con <b>ICS dosi alte</b> (TRIGGER) o media (TRIMARAN); non fumatori o storia di fumo ≤10 pacchetti/aa e <b>no fumo nell'aa precedente</b> .	TRIMARAN: BDP 100 mcg /FF 6 mcg /GLY 10 mcg x2 puff BID  TRIGGER: BDP 200 mcg /FF 6 mcg /GLY 10 mcg x2 puff BID	TRIMARAN: BDP 100 mcg /FF 6 mcg x2 puff BID  TRIGGER: BDP 200 mcg /FF 6 mcg x 2 puff BID  BDP 200 mcg /FF 6 mcg x 2 puff BID + TIO Respimat 2,5 mcg x 2 erog. OD (in aperto)	52 sett.	1°: a. Δ FEV1 pre-dose mattutino alla sett. 26; b. frequenza di riacutizz. moderate e gravi alla sett. 52.  2° includono: tasso di riacutizz. gravi (analisi pooled dei 2 studi)
Run in: - TRIMARAN: BDP 100 mcg/ FF 6 mcg x 2 puff BID - TRIGGER: BDP 200 mcg / FF 6 mcg x 2 puff BID						

Diverse revisioni sistematiche con metanalisi hanno valutato l'efficacia relativa della triplice rispetto alla duplice terapia inalatoria nell'asma.

Tra queste, nel 2021 è stata pubblicata una revisione sistematica (Kim LHY et al. JAMA 2021) che ha incluso 20 RCT, per un totale di 11.894 pazienti tra bambini, adolescenti e adulti con asma moderato/grave, con l'obiettivo di confrontare la triplice con la duplice terapia inalatoria di mantenimento rispetto ai seguenti esiti:

- riacutizzazioni di asma
- variazioni relative al controllo dell'asma (questionari ACT o ACQ)
- qualità della vita asma-correlata (questionari AQLQ o miniAQLQ)
- mortalità totale
- eventi avversi (gravi e non gravi)

La revisione sistematica ha incluso tutti gli RCT sopra descritti; la valutazione della qualità delle prove è stata effettuata mediante il metodo GRADE (vedi tabella 2)

Tabella 2. Caratteristiche principali della RS di Kim et al. 2021

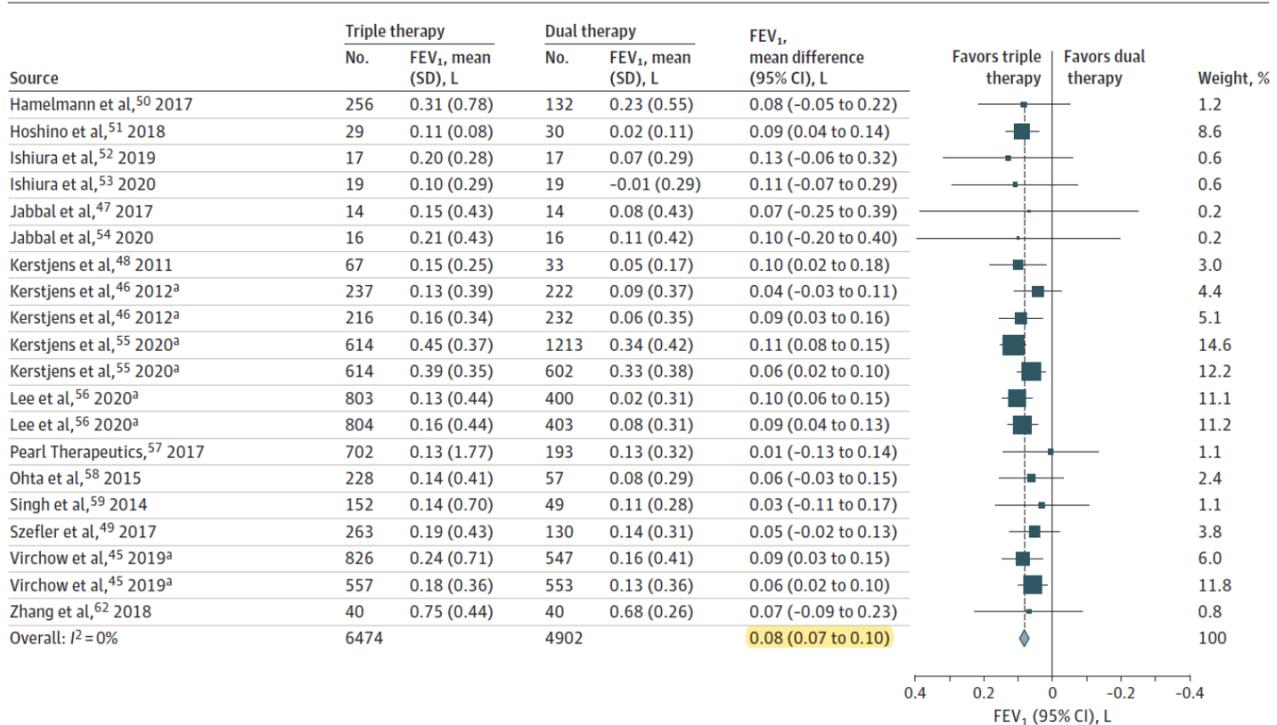
RS	Agg. Biblio	Tipologia studi inclusi	N studi	Valutaz. Qualità	Outcome
Kim LHY et al. 2021	08.12.2020	RCT che hanno confrontato la triplice con la duplice nel trattamento dell'asma moderata/grave	<b>20 RCT, N = 11.894 pz (bambini, adolescenti e adulti) con asma moderato/grave</b>  Gli studi inclusi nella RS comprendono: - <b>PrimoTina 1 e 2</b> (pz adulti): triplice con TIO vs duplice LABA/LAMA - <b>IRIDIUM e ARGON</b> (pz adulti): triplice IND/GLY/MF va LABA/LAMA (IRIDIUM, studio di superiorità) e vs FLU/SAL + TIO (ARGON, studio di non inferiorità) - <b>TRIMARAN e TRIGGER</b> (pz adulti): triplice BDP/FF/GLY vs BDP/FF [media ed alta dose] - <b>CAPTAIN</b> (pz adulti): triplice VI/FF/UMEC vs VI/FF* - <b>VivaTina</b> (pz pediatriche): triplice con TIO vs duplice ICS + controller	SI (GRADE)	- riacutizzazioni di asma - variazioni relative al controllo dell'asma (ACT o ACQ) - qualità della vita asma-correlata (AQLQ o miniAQLQ) - Mortalità - EA (gravi e non gravi)

\*in questo momento l'associazione fluticasone/vilanterolo/umeclidinio non è approvata per l'uso nell'asma

**Risultati principali - Triplice LABA/LAMA/ICS vs duplice LABA/ICS:**

**Effetti sulla funzionalità polmonare (valutata come variazione del FEV<sub>1</sub>):** in base ai risultati della metanalisi (20 RCT), la differenza tra Triplice e Duplice è pari in media a +80 ml [95% CI 70-100] di FEV<sub>1</sub>; tale differenza è risultata statisticamente significativa, tuttavia, il risultato è al limite della rilevanza clinica (minima variazione clinicamente rilevante: 100 ml) [vedi Fig. 2].

Fig. 2. Variazione del FEV<sub>1</sub>: confronto fra duplice e triplice terapia. Adattato da Kim et al. JAMA 2021 (fig.5). È evidenziato in giallo il risultato della metanalisi.



**Rischio di riacutizzazioni:** l’esito è valutato sia in termini di frequenza di riacutizzazioni che di numero di pazienti sul totale che hanno avuto almeno una riacutizzazione.

Per entrambi gli esiti, in base ai risultati della metanalisi la differenza è statisticamente significativa e la triplice risulta superiore alla duplice terapia inalatoria.

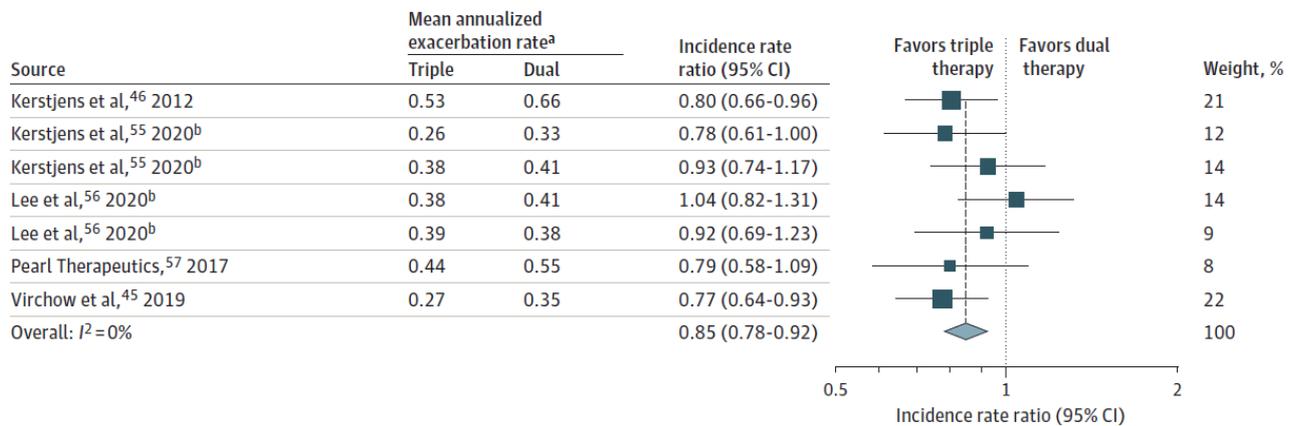
In particolare:

- frequenza delle riacutizzazioni (7 RCT): RR Triplice vs Duplice 0,85 [95% CI 0,78-0,92];
- numero di pazienti sul totale che hanno avuto almeno una riacutizzazione (8 RCT): RR Triplice vs Duplice 0,84 [95% CI 0,77-0,91]. La percentuale complessiva di pazienti che ha manifestato almeno una riacutizzazione rispetto al totale dei pazienti inclusi negli studi oggetto della metanalisi è stata pari, rispettivamente, al 25,4% con la triplice ed al 29,7% con la duplice, con una differenza assoluta tra la triplice e la duplice terapia inalatoria pari a -4,3%.

Va comunque osservato che la frequenza di riacutizzazioni è stata inferiore ad una/anno (figura 3) sia nei pazienti trattati con la triplice che nei pazienti trattati con la duplice pur essendo previsto all’arruolamento per tutti gli studi che i pazienti avessero una storia di almeno una riacutizzazione nell’anno precedente nonostante la terapia inalatoria di mantenimento.

Fig. 3. Frequenza delle riacutizzazioni (tasso medio annualizzato): confronto fra duplice e triplice terapia. Adattato da Kim et al. JAMA 2021 (fig. 2).

## A Incidence rate ratio of exacerbations



**Qualità della vita (7 RCT):** l'esito è stato valutato in 6 studi su 7 inclusi nella metanalisi con la scala AQLQ ed in uno studio con la scala miniAQLQ. Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra la Triplice e la Duplice terapia inalatoria di mantenimento (differenza media tra la Triplice e la Duplice terapia inalatoria: +0,5 punti [95% CI da -0,03 a +0,13]).

#### 2.4. Inebilizumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le IgG anti-aquaporina-4.

##### 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 inebilizumab "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4)".

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 (GU 71 del 24.03.2023).

Inoltre, in considerazione:

- della disponibilità di 3 anticorpi monoclonali (eculizumab, satralizumab e inebilizumab) autorizzati per la stessa indicazione
- del fatto che solo ad eculizumab è stata riconosciuta l'innovatività per questa indicazione ed è quindi rimborsato all'interno del fondo per farmaci innovativi per il periodo di durata dell'innovatività.

la CRF ritiene opportuno un confronto nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale della Sclerosi multipla per concordare la strategia di utilizzo dei tre farmaci.

##### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una malattia rara autoimmune, infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale; è fortemente invalidante e con una ridotta prospettiva di vita. La NMOSD è provocata dall'attivazione incontrollata del complemento mediata da autoanticorpi anti-aquaporina 4 (AQP4), proteina presente sulla superficie di astrociti del cervello, midollo spinale e nervo ottico.

Il deficit delle funzioni neurologiche che ne consegue dipende dall'area colpita. Spesso l'attacco acuto porta, in pochi giorni, a sviluppare disturbi della vista e disabilità motorie (cecità, grave debolezza, compromissione della mobilità, disabilità sensoriale e motoria, perdita della funzionalità intestinale-vescivale e insufficienza respiratoria). L'insufficienza respiratoria, l'insufficienza multiorgano o la quadriplegia sono, nel corso del tempo, le principali cause di morte.

La malattia è caratterizzata da recidive frequenti e imprevedibili per durata e gravità che incidono sul grado di disabilità che peggiora dopo ciascuna recidiva.

Le donne hanno una probabilità nove volte superiore di essere colpite rispetto agli uomini e può essere più frequente negli individui di origine africana e asiatica.

In Europa si stima una prevalenza di circa 0,5–4 persone ogni 100.000 e di circa 370 nuove diagnosi all'anno. Le terapie fino ad oggi utilizzate per la prevenzione delle recidive sono rappresentate da immunosoppressori come rituximab e azatioprina associata a prednisolone, raccomandati come farmaci di prima scelta dalle linee guida europee dell'EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Sellner 2010) e dal NEMOS (Neuromyelitis optica Studiengruppe) (Trebst 2014). In Italia entrambi i farmaci sono rimborsabili attraverso la Legge 648/96. Alternative terapeutiche raccomandate dalle linee guida europee e dal NEMOS come seconda scelta di terapia, in caso di inefficacia dei farmaci indicati come prima scelta, sono il micofenolato di mofetile, il mitoxantrone, il metotrexato, la ciclofosfamide o trattamenti con IgG IV e plasmateresi.

Tabella 3. Confronto fra le indicazioni registrate, le indicazioni rimborsate la posologia e la modalità di somministrazione di eculizumab, satralizumab e inebilizumab

	<b>Eculizumab EV</b>	<b>Satralizumab SC</b>	<b>Inebilizumab EV</b>
Indicazioni autorizzata	Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia	In monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG)	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-acquaporina-4 (IgG AQP4)
Indicazioni rimborsata SSN (registro web-based AIFA)	trattamento di seconda linea, dopo rituximab, del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno 1 recidiva negli ultimi 12 mesi e un <b>punteggio alla scala EDSS ≤7</b>	<b>Negli adolescenti dai 12 ai &lt;18 anni di età:</b> in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS) per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG) (come da indicazione autorizzata) e <b>con EDSS basale ≤6.5.</b> <b>Nei pazienti che iniziano il trattamento in età adulta:</b> come trattamento di seconda linea dopo rituximab, o in caso di controindicazioni all'utilizzo di rituximab, in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina 4 (AQP4), storia clinica di almeno 1 recidiva negli ultimi 12 mesi e un <b>punteggio alla scala EDSS ≤ 6.5.</b>	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-acquaporina-4 (IgG AQP4), in seconda linea rispetto a rituximab, limitatamente ai pazienti che abbiano riportato almeno un attacco acuto di NMOSD nell'anno precedente, che hanno richiesto una terapia di salvataggio (ad esempio steroidi, plasmateresi, somministrazione endovenosa di immunoglobuline) e che presentino un <b>punteggio alla scala EDSS ≤ 8.0</b>
Posologia	adulti (≥ 18 anni): - fase iniziale 900 mg per via EV in 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane; - fase di mantenimento: alla 5° settimana, 1200 mg EV seguita da 1.200 mg EV ogni 14 giorni ± 2 giorni.	dai 12 anni di età (peso corporeo ≥ 40 kg) e in pazienti adulti: - fase iniziale di carico 120 mg per via SC, ogni due settimane per le prime tre somministrazioni (prima dose alla settimana 0, seconda dose la 2° settimana e terza dose la 4° settimana); - fase di mantenimento 120 mg per via SC, ogni 4 settimane.	adulti (≥ 18 anni): - fase iniziale: 900 mg somministrati EV ogni settimana per le prime 4 settimane. - fase di mantenimento: 1200 mg EV alla 5° settimana, seguita da 1.200 mg EV ogni 14 giorni ± 2 giorni

Inebilizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato ricombinante che si lega al CD19 sulla superficie cellulare dei linfociti B maturi e delle cellule pre-B, inclusi i plasmablasti e alcune cellule plasmatiche e innescando una citolisi cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e una fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP).

Molte evidenze sostengono un ruolo centrale delle cellule B nella patogenesi della NMOSD. L'esatto meccanismo d'azione del farmaco nella NMOSD non è noto, ma si presume che coinvolga la deplezione delle cellule B e può includere la soppressione della produzione anticorpale, la presentazione dell'antigene, l'interazione delle cellule B e T e la produzione di mediatori infiammatori.

## APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Inebilizumab è stato autorizzato mediante procedura centralizzata, sulla base di uno studio registrativo principale (*N-MOMentum Study - Cree BC et al. Lancet 2019*). Si tratta di un RCT di fase 2/3 che ha valutato efficacia e sicurezza di INE in monoterapia in 231 pazienti adulti con NMOSD rispetto a placebo.

Il disegno prevedeva un periodo in doppio cieco della durata di 28 settimane e un periodo in aperto dove i pazienti del gruppo placebo venivano passati a INE della durata minima di 1 anno e massima di 3 anni dalla somministrazione dell'ultima dose; questa seconda fase dello studio è attualmente ancora in corso.

Lo studio ha incluso pazienti adulti (età >18 aa) con diagnosi di NMOSD (criteri *Wingerchuk, 2007*), positivi o negativi agli anticorpi AQP4 (rapporto %: 80:20), con storia di almeno 1 recidiva negli ultimi 12 mesi o almeno 2 negli ultimi 24 mesi precedenti lo screening che aveva/avevano richiesto una terapia rescue (ICS ev, Ig ev, *plasmaexchange*) e con un punteggio EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)  $\leq 7,5$ .

L'esito primario valutato era il tempo alla prima recidiva (dal giorno 1 al giorno 197) valutata secondo criteri definiti dal *Adjudication Committee* (AC); fra gli esiti secondari principali sono stati valutati: il peggioramento EDSS dal baseline; il numero di lesioni attive alla RM, le ospedalizzazioni correlate a NMOSD /NMO oltre al tasso annualizzato di recidiva (ARR) come esito di particolare interesse.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati (2:1) a due gruppi di trattamento:

- inebilizumab somministrato per via EV alla dose di 300 mg al gg 1 + 300 mg dopo 15gg (n= 175)
- Placebo (n= 56)

Poiché la deplezione delle cellule B con rituximab è stata associata in alcuni pazienti con NMOSD alla comparsa di attacchi acuti durante la fase iniziale di induzione e considerato che, in base ai dati di farmacodinamica, l'effetto di deplezione massimale dei linfociti B con inebilizumab non risulta evidente se non dopo le prime 2 settimane ed alcuni dei pazienti arruolati presentavano un possibile aumento del rischio di attacchi avendo da poco interrotto il trattamento con immunosoppressori, tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto corticosteroidi orali (prednisone alla dose di 20 mg/die o equivalente) nei giorni 1-14, al fine di ridurre al minimo il rischio di un attacco acuto nell'intervallo tra le due somministrazioni di inebilizumab.

## Risultati

La chiusura formale del periodo di studio in cieco era stata pianificata al verificarsi della 67° recidiva su un campione di 257 pazienti; tuttavia, considerato che all'arruolamento di 230 pazienti si erano verificate 42 recidive, il Comitato di monitoraggio dello studio (IDMC) non ha considerato etico trattare con Placebo ulteriori pazienti e ha chiuso anticipatamente la fase in cieco dell'RCT.

L'età mediana dei pazienti arruolati era di 42 anni, il 91% era di sesso femminile con una durata di malattia (media) di 2,5 anni (83% da meno di 5 aa), l'83% dei pazienti aveva una diagnosi di neuromielite ottica, il 16% di NMOSD; il 91% dei soggetti era positivo a AQP4-IgG e il punteggio EDSS era di 3,9 (media), di 3,5 (mediana); l'83% dei pazienti aveva avuto almeno 2 attacchi nei due anni precedenti lo studio [(una recidiva (17%), due recidive (22%), 3 (15,2%), 4 (12,6%), 5 (8,7%)].

Complessivamente, durante il periodo in cieco dello studio il 12,1% (21/174) dei pazienti trattati con INE è andato incontro ad una recidiva rispetto al 39,3% (22/56) dei pazienti trattati con Placebo; la differenza assoluta fra i due gruppi era del 27,2% e ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,272; [IC95% 0,1496 a 0,4961]).

È stata osservata una percentuale minore di soggetti con un peggioramento del punteggio EDSS nel gruppo trattato con inebilizumab rispetto al gruppo trattato con placebo: 15,5% vs 33,9%, rispettivamente (OR= 0,37 [IC95% 0,18-0,74]).

Questo risultato dovrebbe essere interpretato con cautela poiché l'EDSS è molto influenzato dalla presenza di un attacco recente.

La deplezione dei linfociti B CD20 è risultata importante e dopo 4 settimane la conta si era ridotta del 90%.

## **Sicurezza**

Complessivamente inebilizumab è stato ben tollerato, tuttavia i dati relativi al suo profilo di sicurezza sono ancora limitati sia in termini numerici che per durata di esposizione al farmaco. Sono segnalate come ADR molto comuni le infezioni del tratto urinario (11,5% vs. 8,9%), artralgie (10,3% vs 5,4%) e il mal di schiena (7,5% vs 3,6%).

### **3.1. Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil per la profilassi pre-esposizione (PrEP), al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in soggetti ad alto rischio.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'associazione tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina nella profilassi pre-esposizione (PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in soggetti ad alto rischio;
- delle raccomandazioni dell'OMS, che ha invitato tutti i Paesi a dotarsi di un Programma di implementazione della PrEP con l'obiettivo di arrivare ad una condizione di «trasmissione zero» dell'infezione da HIV;
- dei contenuti del Programma italiano di accesso alla PrEP, definito nel Documento nazionale sulla PrEP elaborato dal Comitato Tecnico-Sanitario (sezioni L ed M) del Ministero della Salute (disponibile sul sito del Ministero della Salute al link: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_5209\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5209_listaFile_itemName_0_file.pdf));
- della organizzazione attuale degli Ambulatori PrEP attivi a livello regionale nell'ambito dei quali avviene la presa in carico multiprofessionale delle persone a rischio di infezione da HIV e di malattie a trasmissione sessuale (MST), sia dal punto di vista della salute globale che della prescrizione della PrEP e del relativo follow up;
- della distribuzione diffusa di tali ambulatori nelle province della Regione Emilia-Romagna;
- del fatto che dall'ultima ricognizione condotta dal Settore Prevenzione e Sanità pubblica, l'associazione TDF/FTC (da poco negoziata ai fini della rimborsabilità)-è già prescritta a carico del paziente alle persone afferenti a tali ambulatori dagli specialisti infettivologi che vi operano

ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'estensione di indicazioni dell'associazione precostituita di tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina rimborsata SSN, ovvero alla profilassi pre-esposizione (PrEP) di HIV-1 in soggetti adulti ad alto rischio di acquisizione di HIV-1 per via sessuale, come parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1, incluso l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1 (in particolare l'uso costante e corretto del preservativo, la conoscenza dello stato HIV-1, l'analisi regolare per l'individuazione di altre malattie sessualmente trasmesse) e nell'ambito del programma di gestione e implementazione della PrEP predisposto dal Ministero della Salute. Per tale indicazione l'associazione è classificata in classe H RNRL con prescrizione mediante la "Scheda di prescrizione cartacea dell'associazione emtricitabina/tenofovir disoproxil nella profilassi pre-esposizione (PrEP)" elaborata da AIFA che definisce in modo puntuale i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN e le modalità di valutazione clinico-diagnostica e di monitoraggio.

Ai fini dell'applicazione di quanto previsto dal Documento nazionale sulla PrEP, la CRF ritiene che la prescrizione debba avvenire esclusivamente da parte degli specialisti infettivologi che operano negli Ambulatori PrEP e negli Ambulatori HIV delle UU.OO. Malattie infettive.

Per quanto riguarda l'erogazione del farmaco, essendo classificato in classe H, essa deve avvenire da parte delle Aziende sanitarie, secondo le modalità attualmente in uso per l'erogazione della terapia antiretrovirale ai pazienti HIV+ (ovvero: direttamente negli ambulatori piuttosto che attraverso i punti di erogazione diretta).

La CRF ritiene, inoltre, che al fine di favorire l'aderenza alla profilassi, possa essere erogato in un'unica soluzione il fabbisogno per un periodo coincidente con l'intervallo previsto tra gli accessi all'Ambulatorio per le visite di controllo e comunque fino ad un massimo 3 mesi. Tale tempistica coincide con la validità massima della Scheda di prescrizione AIFA.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La profilassi pre-esposizione (PrEP) dell'HIV consiste nell'assunzione di farmaci antiretrovirali in presenza di un rischio significativo di contrarre l'infezione, al fine di ridurre le probabilità di infettarsi. È dunque uno strumento aggiuntivo di prevenzione per le persone HIV-negative che abbiano comportamenti a rischio elevato, in particolare per coloro che hanno frequenti rapporti sessuali occasionali a rischio / con partner sieropositivi o a sierologia non nota.

L'OMS ha invitato tutti i Paesi a dotarsi di un Programma di implementazione della PrEP con l'obiettivo di tendere ad una condizione di "trasmissione zero" dell'infezione da HIV.

Al momento attuale in EU la profilassi pre-esposizione rappresenta un'indicazione approvata solo per l'associazione preconstituita tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina (FTC).

A livello internazionale diversi Paesi hanno aderito all'invito dell'OMS e garantito l'accesso alla PrEP, definendo le popolazioni target ed individuando modalità e tempistiche di presa in carico e rivalutazione dei soggetti in profilassi al fine di:

- monitorare l'aderenza alla terapia e il mantenimento dello status di sieronegatività ad HIV-1;
- individuare e trattare precocemente eventuali altre malattie a trasmissione sessuale (MTS) acquisite;
- fornire a tutte le persone prese in carico un counselling periodico rispetto ai comportamenti ed ai metodi aggiuntivi di prevenzione da adottare per ridurre il rischio di contrarre e trasmettere le MTS (inclusa l'infezione da HIV-1) ed alle modalità di assunzione della PrEP.

Per quanto riguarda il nostro Paese, la PrEP è collocata nell'ambito del Programma di implementazione predisposto dal Ministero della Salute.

**APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

Numerosi RCT hanno valutato la PrEP nelle diverse tipologie di soggetti ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV-1 per comportamenti a rischio.

La LG del CDC statunitense "Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 Update. A Clinical Practice Guideline" (disponibile sul sito del CD al link: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>) riporta una sintesi dei risultati di tali studi e una valutazione della loro qualità mediante il metodo GRADE.

Nella tabella di seguito riportata, ricavata, dalla LG sopra citata è riportata una sintesi dei principali studi che hanno valutato la PrEP mediante somministrazione della associazione TDF/FTC; non sono considerate altre strategie farmacologiche in quanto attualmente non disponibili in Italia o EU.

Tabella 4. Sintesi dei principali studi che hanno valutato l'efficacia della PrEP e dei relativi risultati

studio	disegno	Paesi coinvolti	follow up	n. partecipanti		qualità delle prove (GRADE)	Esiti - incidenza di HIV n. infezioni/persone		risultati HR [95% CI]	efficacia nei pazienti aderenti alla terapia
				intervento	controllo		intervento	controllo		
<b>MSM</b>										
iPrEx Grant RM et al. 2010	RCT Popolazione: M o F transgender che avevano rapporti sessuali con M	Peru, Ecuador, South Africa, Brazil, Thailand, USA	mediano: 1,2 aa	TDF/FTC (somministrata continua + condoms, counselling e test MST) n = 1.251	placebo n = 1.248	alta	36/1.251	64/1.248	0,53 [0,36-0,78]	92% [40-99]
IPERGAY Molina JM et al. 2015	RCT Popolazione: M che hanno rapporti non protetti con M	Francia, Canada	mediano: 9,3 mesi	TDF/FTC (somministrata on demand + condoms, counselling e test MST) n = 199	placebo n = 201	alta	2/199	14/201	0,14 [0,03-0,4]	86%
<b>partner eterosessuali</b>										
Partners PrEP Baeten JM et al. 2012	RCT Popolazione: coppie eterosessuali sierodiscordanti	Kenya, Uganda	mediano: 2 aa	TDF n = 1.584 TDF/FTC n = 1.579 somministrata continua + condoms, counselling e test HIV	placebo n = 1.584	alta	TDF: 17/1.584 TDF/FTC: 13/1.579	52/1.584	TDF: 0,33 [0,19-0,56] TDF/FTC: 0,25 [0,13-0,45]	TDF: 86% TDF/FTC: 90%
TDF2 Thigpen 2012	RCT Popolazione: M ed F eterosessuali, sessualmente attivi	Botswana	mediano: 1,1 aa	TDF/FTC (somministrata continua) n = 601	placebo n = 599	moderata	10/601	26/599	0,38 [0,17-0,79]	85%
<b>donne eterosessuali</b>										
Fem-PrEP Van Damme L et al. 2012	RCT Popolazione: F africane eterosessuali	Kenya, South Africa, Tanzania	mediano: 1 aa	TDF/FTC (somministrata continua) n = 1.062 (valutate 1.024)	placebo n = 1.058 (valutate 1.032)	bassa	33/1.024	35/1.032	0,94 [0,59-1,52] NS	
VOICE Marrazzo JM et al. 2015	RCT Popolazione: F africane eterosessuali	South Africa, Uganda, and Zimbabwe	max 3 aa	TDF n = 1.007 TDF/FTC n = 1.003 TFV 1% gel vaginale n = 1.007 somministrata giornaliera	placebo n = 2.012	bassa	TDF: 52/993 TDF/FTC: 61/985 TFV gel: 61/996	placebo os: 60/999 placebo gel vaginale: 70/996	TDF: 1,49 [0,97-2,3] NS TDF/FTC: 1,04 [0,73- 1,5] NS TFV gel vaginale: 0,85 [0,61-1,21] NS	

In base alle prove di efficacia disponibili è possibile affermare che:

- gli studi condotti in uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e nelle coppie sierodiscordanti hanno indicato che l'efficacia delle PrEP (associata a counselling e fornitura di condoms) è maggiore del solo placebo nel ridurre il rischio di contrarre l'infezione;
- nelle donne eterosessuali la PrEP non ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di contrarre l'infezione da HIV rispetto al placebo.

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