



**COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**  
**Verbale riunione del giorno 16 novembre 2023 ore 14:30 – 18:50**

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

Il Dott. Giuseppe Longo ha partecipato fino alle ore 16:03, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17:51.

Hanno partecipato in qualità di esperti ai fini della discussione di specifici argomenti: la Dott.ssa Chiara Gabrielli e la Dott.ssa Nadia Marzocchi – Referenti SerDP della AUSL di Modena ed il Dott. Lorenzo Aguzzoli – Responsabile U.O. Ginecologia Chirurgica Oncologica AUSL di Reggio Emilia.

***Presenze Segreteria Scientifica:***

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

Hanno partecipato in qualità di uditori: il Dott. Andrea Marchi e la Dott.ssa Marta Morotti.

**1.1. Presentazione del “Documento di indirizzo. Farmaci antivirali nella terapia del COVID-19 nell’adulto”.**  
**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato il “Documento di indirizzo. Farmaci antivirali nella terapia del COVID-19 nell’adulto”, elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale. Tale Documento supera il Documento di indirizzo. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell’adulto. Anticorpi monoclonali nella profilassi del COVID-19 (Documento PTR n. 332) e si propone di:

- definire una strategia terapeutica condivisa per l’utilizzo degli antivirali attualmente disponibili (remdesivir e nirmatrelvir/ritonavir) sia per la terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato a rischio di evoluzione verso una forma grave, sia per le forme gravi che hanno richiesto il ricovero;
- commentare in modo critico i fattori di rischio per l’evoluzione verso una forma grave individuati all’inizio della pandemia al fine di adeguarli al contesto epidemiologico attuale;
- individuare i pazienti che attualmente possono trarre un reale vantaggio clinico dal trattamento precoce con antivirali;
- affrontare il problema degli usi off label di entrambi gli antivirali in specifici set ad alto rischio, nel contesto ospedaliero.

Una volta terminata la fase emergenziale e dopo una proroga della fornitura attraverso la Struttura Commissariale dovuta a motivi organizzativi, entrambi gli antivirali sono stati negoziati da AIFA al fine della rimborsabilità SSN. Per remdesivir la negoziazione si è conclusa ed il farmaco è stato inserito nel Prontuario Terapeutico Nazionale e Regionale. La spesa per l’acquisto ricade quindi all’interno della quota di fondo sanitario nazionale dedicata alla Regione Emilia-Romagna ed in particolare al capitolo della spesa ospedaliera (che include anche la distribuzione diretta o per conto). Per quanto riguarda nirmatrelvir/ritonavir, la negoziazione è in corso e se ne attende l’esito a breve.

Stante la fase attuale della pandemia da SARS-CoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale, la CRF chiede che il Documento venga pubblicato immediatamente sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, e diffuso alle Aziende Sanitarie.

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

### TUMORE SQUAMOCELLULARE DELL'ESOFAGO AVANZATO NON RESECABILE O METASTATICO, CON ESPRESSIONE TUMORALE DI PD-L1 $\geq$ 1%

#### 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 chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino per il "trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1  $\geq$  1%" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di nivolumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Alla nuova indicazione di nivolumab è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività: [49\\_OPDIVO\\_Scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#).

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

**Trattamento:** nivolumab in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino

**Raccomandazione:**

"Nei pazienti adulti con carcinoma **squamocellulare dell'esofago** avanzato non resecabile o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1  $\geq$  1%, **nivolumab in associazione a chemioterapia** a base di fluoropirimidina e platino, in prima linea di terapia, 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:** chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino

**Raccomandazione:**

"Nei pazienti adulti con carcinoma **squamocellulare dell'esofago** avanzato non resecabile o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1  $\geq$  1%, la **chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino non dovrebbe essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)**."

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

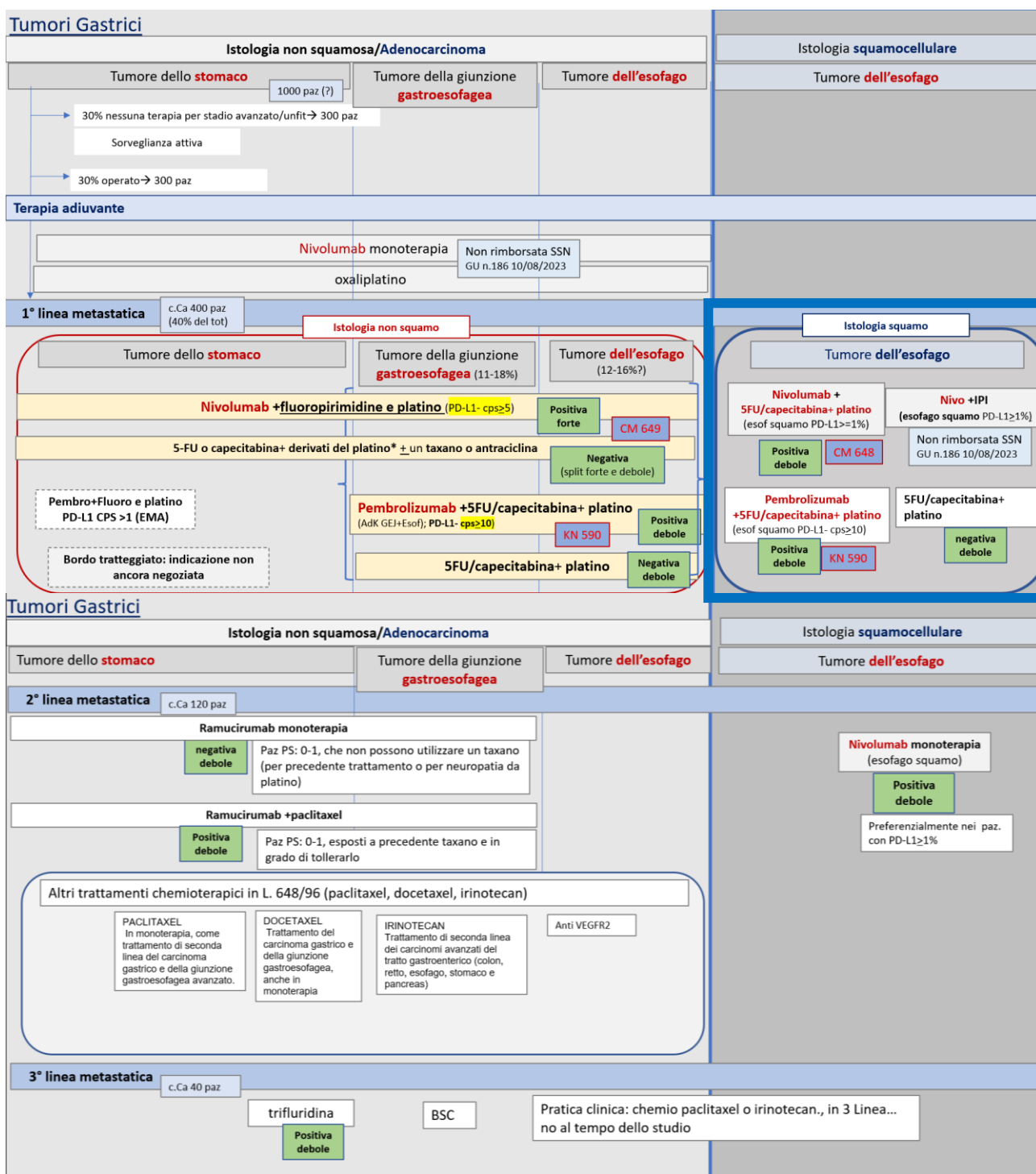


Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori gastroesofagei. Focus sui trattamenti di 1° linea per il tumore squamocellulare dell'esofago avanzato non resecabile o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 ≥ 1% (cornice blu). [bordo tratteggiato: indicazione non ancora negoziata]

## TUMORE STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST), IN STADIO AVANZATO

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ripretinib per il “trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib” ha approvato la raccomandazione su ripretinib formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Il farmaco, innovativo, era stato precedentemente inserito in PTR nella riunione del 12 ottobre 2023 (Determina n. 47 del 04/01/2024).

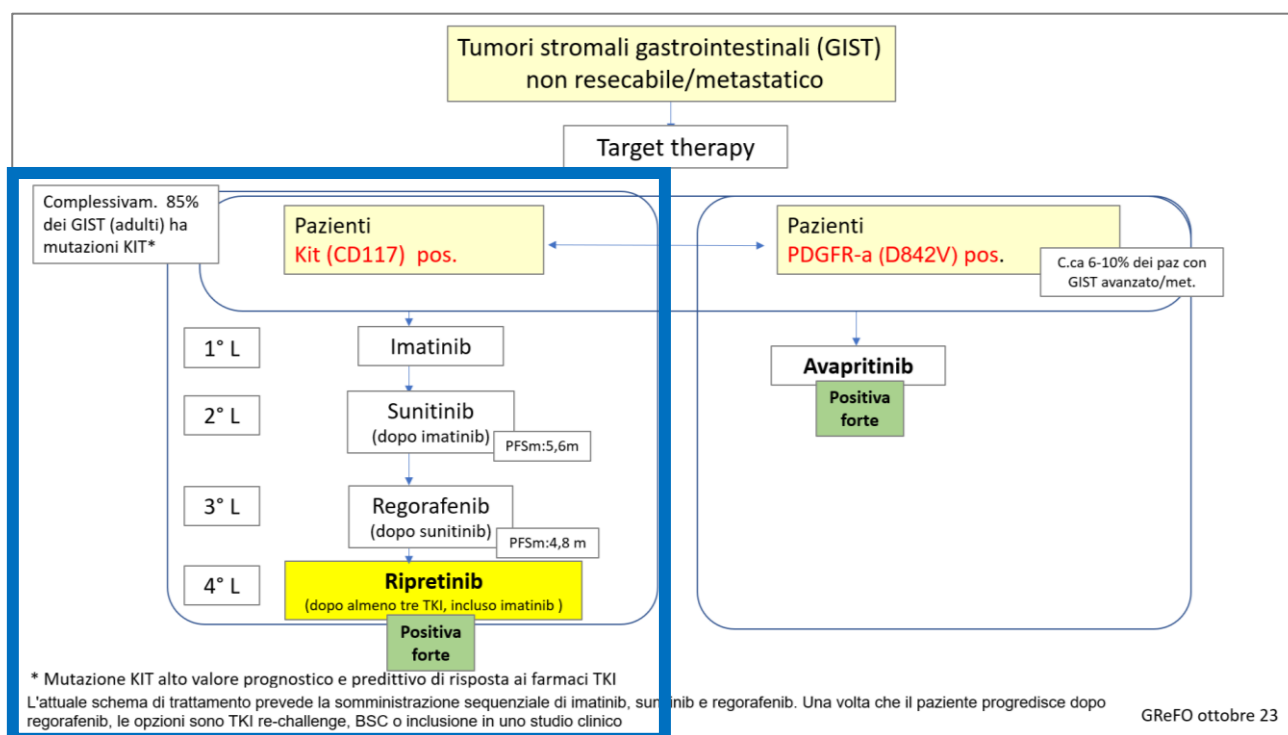
Ripretinib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo), la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU n. 216 del 15 settembre 2023).

Al farmaco è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto importante 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/20142/2051807/55\\_QINLOCK\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2051807/55_QINLOCK_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

**Trattamento:** ripretinib

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST), in stadio avanzato, che hanno ricevuto un trattamento precedente con **tre o più inibitori della chinasi**, incluso **imatinib**, **ripertinib** deve essere utilizzato”.

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



**Figura 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per i tumori stromali gastrointestinali non resecabili/metastatici- Focus sul trattamento dopo almeno tre precedenti TKI, (cornice blu). Fondo del box giallo: innovatività piena.

## TUMORE DELLA MAMMELLA HER2 POSITIVO LOCALMENTE AVANZATO, INFIAMMATO O ALLO STADIO INIZIALE AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA- STADIO NEOADIUVANTE

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pertuzumab in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il “trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della indicazione del farmaco recentemente rimborsata, in attesa della formulazione delle raccomandazioni d’uso da parte del gruppo GReFO. Il panel GReFO ha espresso l’importanza di avere a disposizione, a carico SSN, pertuzumab nel setting neoadiuvante attraverso una richiesta inoltrata ad AIFA di rivalutazione della rimborsabilità (Nota inviata ad AIFA a luglio 2022, Prot. 29/07/2022.0700096.U). Pertuzumab è stato classificato in classe H-OSP (la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA).

### **Motivazioni**

Alla luce della recente rimborsabilità di pertuzumab in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il “trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva” avvenuta con GU n. 262 del 9/11/2023, la CRF ha condiviso le osservazioni del Gruppo GReFO inviate ad AIFA, per chiedere la rivalutazione della rimborsabilità ed ha inserito in PTR l’estensione di indicazione di pertuzumab.

Tali osservazioni hanno valorizzato, sulla base delle più recenti evidenze, l’importanza della risposta patologica completa (pCR) come criterio per la scelta della terapia post-operatoria, al fine di ottimizzare la strategia terapeutica tra i vari setting e tenendo conto anche del possibile risvolto positivo in termini di ottimizzazione delle risorse impiegate.

I risultati ottenuti dallo studio NEO-sphere ad un follow-up di 5 anni<sup>1</sup>, hanno infatti mostrato un vantaggio in termini di pCR pari al 16,8% a favore del gruppo pertuzumab+trastuzumab+docetaxel (pCR: 45,8%) rispetto a trastuzumab+docetaxel (pCR: 29%). L’entità dell’effetto in termini di tasso di PFS ottenuto con il doppio blocco anti HER2 nel setting neoadiuvante è stato del 5% a 5 anni (PFS nel gruppo P+T+D: 86% vs T+D:81%), simile a quello dimostrato nel setting adiuvante (Aphinity<sup>2</sup>). Il vantaggio a favore dell’utilizzo del doppio blocco anti HER2 anche nella fase neoadiuvante è confermato da una meta-analisi del 2012<sup>3</sup>, che ha compreso circa 2.000 pazienti con malattia HER2-positiva trattate con terapia neoadiuvante, in cui l’aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia neoadiuvante (NACT) ha incrementato il tasso di pCR dal 23% (se recettori ormonali positivi) al 40% (se recettori ormonali negativi). Nella stessa metanalisi si può osservare che queste percentuali di pCR sono aumentate fino al 50-84% quando è stato associato anche il pertuzumab<sup>4</sup>.

Il Panel, alla luce delle evidenze disponibili, ha concordato che una popolazione HER2-positiva “ad alto rischio” dovrebbe essere trattata con una terapia neoadiuvante che preveda il doppio blocco anti-HER-2, al fine di avere una probabilità più elevata di raggiungere una pCR.

Il Panel ha sottolineato, infine, che il regime di terapia neoadiuvante che include il pertuzumab non risulta più costoso di quello con il solo trastuzumab, in quanto consentono di limitare l’utilizzo di farmaci più costosi (in particolare trastuzumab emtansine) nel post-operatorio.

<sup>1</sup> 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Gianni L. et al. *Lancet Oncol* 2016.

<sup>2</sup> Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years’ Follow-Up. Piccart M. et al. *J Clin Oncol* 2021.

<sup>3</sup> Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G *Lancet*. 2014 Jul;384(9938):164-72. Epub 2014 Feb 14.

<sup>4</sup> Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2- positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C, FeDeriCa study group *Lancet Oncol*. 2021;22(1):85. Epub 2020 Dec 21.

## 2.2. Somatrogon per il trattamento dei disturbi della crescita da insufficiente secrezione di GH

### DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. 74 del 28.03.2023 è stata pubblicata la Determina relativa alla negoziazione di somatrogon per il “trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell’ormone della crescita”. Il farmaco è rimborsato SSN secondo i criteri di eleggibilità definiti dalla Nota AIFA 39 e classificato in classe A RRL PHT con prescrizione su diagnosi e Piano terapeutico dei Centri per gli ipostaturalismi.

La Commissione Regionale del Farmaco decide di affidare alla Commissione GH la valutazione del farmaco al fine di formulare una proposta rispetto al suo posto in terapia rispetto agli altri farmaci a base di analoghi della somatostatina ricompresi in Nota 39.

La CRF prenderà in esame somatrogon nella prima riunione utile, acquisito il parere della Commissione GH.

## 2.3. Evinacumab nel trattamento dell’ipercolesterolemia familiare omozigote

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per evinacumab per l’indicazione rimborsata SSN “in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR. AIFA ha riconosciuto al farmaco l’innovatività condizionata sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, moderata

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

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2095329/11\\_EVKEEZA\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2095329/11_EVKEEZA_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

Il farmaco è classificato in classe H RNRL (prescrizione da parte dei Centri clinici individuati dalle Regioni) ed è soggetto a Registro web based AIFA.

La CRF ritiene che al fine della prescrizione di evinacumab debbano essere abilitati alla prescrizione attraverso il Registro AIFA gli Ambulatori per il trattamento delle dislipidemie della Regione Emilia-Romagna.

### MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara (~1 su 300.000 persone nell’UE) su base genetica, causata dalla presenza di varianti con perdita di funzione nel recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL), che porta a una ridotta o assente clearance epatica del colesterolo LDL dalla circolazione.

Le alterazioni genetiche che causano un’assenza praticamente completa dell’espressione del recettore LDL (omozigoti null/null) determinano livelli di LDL-C più elevati rispetto alle alterazioni che riducono parzialmente l’attività del recettore LDL con due alleli “non null” o con un allele “null” e uno “non null”.

Le mutazioni in LDL-R sono classificate nei seguenti sottotipi:

1. “Null/null” caratterizzata da una attività di legame e captazione delle LDL scarsa o nulla (<15% di attività LDL-R)
2. Genotipicamente “negativo/negativo” in cui mutazioni nei codoni di stop, spostamenti di frame, modifiche del sito di giunzione, inserzioni/eliminazioni piccole e grandi e variazioni del numero di copie (CNV) comportano la perdita di funzione di entrambi gli alleli LDL-R
3. Genotipicamente “difettoso” in cui le mutazioni missense (ipomorfi) determinano una ridotta attività di LDL-R (>15% di attività LDL-R).

La HoFH è caratterizzata da livelli di colesterolemia LDL elevati (tipicamente > 13mmol/L, circa 503 mg/dl) e dalla comparsa precoce di patologie cardiovascolari (CVD) che, nei pazienti non trattati, possono condurre a morte prematura. L'obiettivo della terapia è ridurre il C-LDL, riducendo così l'aterogenesi, con l'obiettivo di ottenere una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità.

I pazienti con HoFH sono spesso trattati con associazioni di ipolipemizzanti tra cui statine, PCSK9 inibitori<sup>5</sup>, ezetimibe, lomitapide al fine di abbassare i livelli di C-LDL entro i valori target raccomandati dalle LG sulla prevenzione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, questi trattamenti possono non raggiungere l'obiettivo terapeutico, a causa delle mutazioni presenti (in particolare la null/null dove manca l'LDL-R) o per problemi di tollerabilità e/o in caso di mancanza di indicazioni (in particolare per la popolazione pediatrica).

L'afèresi dei lipidi rappresenta, pertanto, una opzione terapeutica in aggiunta alla terapia farmacologica per i pazienti con HoFH non a target anche se richiede sedute periodiche in quanto consente di ottenere una riduzione temporalmente limitata del colesterolo LDL.<sup>6</sup>

Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante, che si lega specificatamente all'ANGPTL3 e lo inibisce. L'ANGPTL3 appartiene alla famiglia delle proteine simili all'angiopoietina, si esprime principalmente nel fegato e svolge un ruolo nella regolazione del metabolismo dei lipidi inibendo la lipasi lipoproteica (LPL) e la lipasi endoteliale (EL).

Il blocco da parte di evinacumab dell'ANGPTL3 riduce TG e HDL-C consentendo il ripristino delle attività di LPL ed EL bloccate dall'inibizione di ANGPTL3. Evinacumab riduce quindi i livelli di LDL-C indipendentemente dalla presenza del recettore LDL (LDL-R) promuovendo la produzione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e l'eliminazione dei residui di VLDL a monte della formazione di LDL attraverso il meccanismo EL-dipendente.

Il farmaco è disponibile in confezione da 1 flaconcino di concentrato per soluzione per infusione e.v. alla concentrazione di 150 mg/ml in un volume di 2,3 ml (corrispondenti a 345 mg di principio attivo).

Secondo quanto riportato in RCP, la posologia raccomandata è di 15 mg/kg per infusione e.v. nell'arco di 60 minuti una volta al mese (ogni 4 settimane).

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, il trattamento con evinacumab deve essere programmato mensilmente a partire dalla data dell'ultima dose.

Il farmaco può essere somministrato indipendentemente dall'afèresi delle lipoproteine.

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

La registrazione mediante procedura centralizzata di evinacumab "in circostanze eccezionali"<sup>7</sup> si è basata principalmente sui risultati dello studio ELLIPSE HoFH [Raal FJ et al. NEJM 2020]

Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco che ha confrontato evinacumab (EVI, alla posologia di 15mg/kg ogni 4 settimane) con placebo in add on alla terapia ipolipemizzante in corso. Sono stati arruolati 65 pazienti, randomizzati 2:1 a ricevere il trattamento attivo o il placebo; i pazienti sono stati stratificati in base al fatto che avessero o meno ricevuto un precedente trattamento di afèresi e se fossero o meno residenti in Giappone (è stata determinata la PK e valutata la sicurezza in una popolazione asiatica).

I principali criteri di inclusione dello studio erano rappresentati da: una diagnosi di HoFH (sulla base di criteri genetici o clinici), un'età ≥12 anni, una terapia ipolipemizzante in corso e stabile alla massima posologia tollerata e valori di LDL-C ≥70 mg/dl allo screening. Era consentito l'arruolamento di pazienti in plasmafèresi, a condizione che l'afèresi fosse stata iniziata da almeno 3 mesi prima dello screening ed il paziente fosse stabilizzato da almeno 8 settimane con una frequenza dell'afèresi di una volta/settimana o ogni 2 settimane. Sono stati esclusi i pazienti con: storia di IMA, ricovero per angina instabile, procedura CABG o percutanea, aritmia non controllata, chirurgia o stent carotideo, ictus o TIA, sostituzione valvolare, rivascolarizzazione carotidea, procedura endovascolare o chirurgia per vasculopatia periferica nei 3 mesi precedenti lo

<sup>5</sup> Solo evolocumab è approvato per il trattamento della HoFH

<sup>6</sup> Fonte: Dossier EMA evinacumab. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza>

<sup>7</sup> Le autorizzazioni EMA in circostanze eccezionali avvengono nei casi in cui il richiedente non è stato in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in normali condizioni d'uso. Ciò può accadere quando la condizione da trattare è rara o la raccolta di informazioni complete non è possibile o non è etica. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>

screening, scompenso classe NYHA IV nei 12 mesi precedenti, positività ad HBsAg o HCV RNA, un valore di eGFR <30 ml/min/1,73 mq, valori di SGOT o SGPT >3xULN, di CPK >3xULN, di TSH >1,5xULN.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 41,7 anni [la fascia di età maggiormente rappresentata (60% dei pazienti) era quella compresa tra 18 e 45 anni]; le donne rappresentavano il 54%. La maggior parte dei pazienti aveva una storia di coronaropatia (88% dei pazienti nel braccio EVI, 95% nel braccio placebo), il 68% una diagnosi genetica di HoFH, il 32% una diagnosi clinica. Dal punto di vista della terapia ipolipemizzante, il 94% dei pazienti era in trattamento con una statina ed oltre il 70% con ezetimibe; il 76,9% circa con un PCSK9-inibitore; ¼ dei pazienti del braccio EVI ed il 14% dei pazienti del braccio placebo era in trattamento con lomitapide; 1/3 dei pazienti era sottoposto regolarmente ad aferesi.

La fase in doppio cieco dello studio è durata 24 settimane, poi era previsto che i pazienti potessero partecipare all'estensione in aperto (24 settimane di trattamento con EVI) o entrare nel follow up (24 settimane).

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C a 24 settimane; gli esiti secondari principali valutati a 24 settimane, elencati secondo l'ordine gerarchico di valutazione, erano rappresentati dalla:

- variazione percentuale dei livelli di ApoB, di non HDL-C, della colesterolemia totale;
- percentuale di pazienti con una variazione  $\geq 30\%$  o  $\geq 50\%$  dei livelli di LDL-C,
- variazione assoluta dei livelli di LDL-C,
- percentuale di pazienti che presentavano i criteri US per l'aferesi,
- percentuale di pazienti con LDL-C <100 mg/dl
- percentuale di pazienti che presentavano i criteri EU per l'aferesi.

#### **Risultati principali:**

**Variazione percentuale dei livelli di LDL-C a 24 settimane (esito primario):** è stata pari ad una media di -47,1% nel braccio evinacumab e ad una media di +1,9% nel braccio placebo, con una differenza assoluta media tra i bracci di -49,0% [95% Ci da -65,0 a -33,1]. Evinacumab è risultato superiore al placebo.

#### **Esiti secondari principali (a 24 settimane):**

La Tabella 1, tratta dal report dello studio, riporta i risultati relativi agli esiti secondari principali dello studio ELLIPSE HoFH.



**Tabella 1.** Risultati relativi agli esiti secondari principali per il confronto evinacumab vs placebo. [modificato da Raal FJ et al. NEJM 2020]

Outcome	Evinacumab (N=43)	Placebo (N=22)	LS Mean ( $\pm$ SE) Difference 95% CI	Odds Ratio 95% CI	P Value
<b>Key secondary outcomes</b>					
Percent change from baseline in apolipoprotein B	-41.4 $\pm$ 3.3	-4.5 $\pm$ 4.8	-36.9 $\pm$ 5.9 (-48.6 to -25.2)	—	<0.001
Percent change from baseline in non-HDL lipoprotein cholesterol	-49.7 $\pm$ 3.8	2.0 $\pm$ 5.4	-51.7 $\pm$ 6.6 (-64.8 to -38.5)	—	<0.001
Percent change from baseline in total cholesterol	-47.4 $\pm$ 3.0	1.0 $\pm$ 4.2	-48.4 $\pm$ 5.1 (-58.7 to -38.1)	—	<0.001
Patients with $\geq$ 30% reduction from baseline in LDL cholesterol — no. (%) <sup>†</sup>	36 (84)	4 (18)	—	25.2 (5.7 to 110.5)	<0.001 <sup>‡</sup>
Patients with $\geq$ 50% reduction from baseline in LDL cholesterol — no. (%) <sup>†</sup>	24 (56)	1 (5)	—	24.2 (3.0 to 195.6)	0.003 <sup>‡</sup>
Absolute change from baseline in calculated LDL cholesterol — mg/dl	-134.7 $\pm$ 12.4	-2.6 $\pm$ 17.6	-132.1 $\pm$ 21.5 (-175.3 to -88.9)	—	<0.001
Patients who met U.S. apheresis eligibility criteria — no. (%) <sup>†§</sup>	3 (7)	5 (23)	—	0.1 (0.0 to 1.3)	0.09 <sup>‡</sup>
Patients with LDL cholesterol <100 mg/dl — no. (%) <sup>†</sup>	20 (47)	5 (23)	—	5.7 (1.3 to 24.9)	NA <sup>¶</sup>
Patients who met EU apheresis eligibility criteria — no. (%) <sup>  </sup>	14 (33)	17 (77)	—	0.1 (0.0 to 0.3)	NA

Evinacumab è risultato superiore al placebo rispetto alla maggior parte dei principali esiti secondari valutati. Fanno eccezione: la percentuale di pazienti candidati all'afèresi secondo i criteri US, per cui la differenza rispetto al placebo non è risultata statisticamente significativa; di conseguenza la significatività statistica delle differenze tra i bracci rispetto alla percentuale di pazienti che raggiungeva valori di LDL-C < 100 mg/dl e alla percentuale di pazienti che presentava i criteri EU per l'afèresi non è stata testata e tali esiti sono stati considerati esplorativi.

**Sicurezza.** Nel corso dello studio non sono emersi eventi avversi rilevanti associati al trattamento. Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati nasofaringiti (16% circa dei pazienti con evinacumab e 24% con placebo) e sintomi simil-influenzali (11% circa dei pazienti con evinacumab e nessun paziente nel braccio placebo). Due pazienti nel braccio evinacumab (nessuno nel braccio placebo) hanno riportato un evento avverso grave: in un caso si è trattato di urosetticiemia e nell'altro di un tentativo suicidario. Entrambi gli eventi si sono risolti con un recupero completo dei pazienti. Nel programma globale di sviluppo del farmaco è stato, inoltre, riportato un caso di anafilassi e di rash. Al fine di caratterizzare meglio il profilo di sicurezza e gli effetti su esiti cardiovascolari del farmaco EMA ha chiesto che venga condotto uno studio post registrativo ad hoc.

**Commento della CRF:** evinacumab ha determinato una riduzione rilevante dei livelli di LDL-C (-135 mg/dl in termini assoluti) in una popolazione di pazienti con HoFH che non aveva risposto in modo adeguato alla terapia ipolipemizzante massimale in corso.

Mancano dati rispetto agli effetti di evinacumab sugli esiti cardiovascolari e sulla mortalità; rimane inoltre da definire il profilo di sicurezza a lungo termine del trattamento.

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

Argomento non trattato; verrà valutato nella prima riunione utile della CRF.

## 2.5. IgG sc nelle immunodeficienze secondarie (SID)

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto dei seguenti elementi:

- le IgG per somministrazione sottocutanea sono già presenti in PTR;
- con la Determina 24 luglio 2023, pubblicata nella G.U. n. 177 del 31.07.2023, AIFA ha negoziato la rimborsabilità SSN della nuova indicazione terapeutica del farmaco Hizentra® (IgG umana normale) “terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di: sindromi da immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti affetti da infezioni severe o ricorrenti, nei quali il trattamento antimicrobico è risultato inefficace in presenza di una comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF)<sup>8</sup> o livelli di IgG nel siero < 4g/L” e rinegoziato le indicazioni già precedentemente rimborsate di tale farmaco. Hizentra® è classificato per tali indicazioni in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti: internista, infettivologo, ematologo, immunologo e neurologo);
- tutte le immunoglobuline sono attualmente in fase di revisione delle condizioni negoziali, a seguito dello stato di carenza verificatosi a livello mondiale in seguito alla emergenza determinata dalla pandemia da COVID-19;
- tale carenza riveste particolare criticità in quanto negli ultimi anni si è assistito, a livello globale così come in Italia e nella nostra Regione, ad un incremento progressivo nell’uso delle immunoglobuline in parte legato all’approvazione di nuove indicazioni d’uso delle IgG, ma anche dal sempre più esteso utilizzo off-label;
- nel 2022, in occasione della carenza di IgG, AIFA ha prodotto insieme al Centro Nazionale Sangue (CNS) un Documento di indirizzo per l’uso delle immunoglobuline in condizioni di carenza (disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Usò-immunoglobuline-umane-condizioni-carenza-02-22.pdf>), con lo scopo di fornire criteri obiettivi per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IgG in contesti di carenza, in modo da assicurarne la disponibilità prioritaria a quei pazienti per i quali questi farmaci non siano facilmente sostituibili, al fine di garantire la necessaria continuità terapeutica;

ritiene che sarebbe necessario, una volta ultimata la rinegoziazione presso AIFA, rivalutare, in collaborazione con il Centro trasfusionale regionale l’utilizzo di tutte le IgG presenti nel PTR Regionale anche al fine di garantirne un uso equi e appropriato.

Decide, pertanto, di inserire l’estensione di indicazioni della IgG umana normale Hizentra® per uso sottocutaneo in PTR. La CRF, inoltre, tenuto conto delle considerazioni sopra riportate chiede che l’Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi medici avvii in accordo con il Centro trasfusionale regionale il monitoraggio dell’uso delle IgG.

## 2.6 Levometadone sciroppo nel trattamento sostitutivo in presenza di dipendenza da oppioidi

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di levometadone per l’uso come “terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale”, nelle persone che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- prolungamento congenito del tratto QTc all’ECG<sup>9</sup> eseguito prima di iniziare il trattamento;
- assunzione concomitante di farmaci/sostanze con effetti sulla conduzione cardiaca (per il periodo in cui tali condizioni sono presenti);
- alterazioni dell’equilibrio elettrolitico come ad es. persone con disturbi del comportamento alimentare - DCA - (per il periodo in cui tali alterazioni sono presenti);

<sup>8</sup> PSFA = incapacità di aumentare di almeno 2 volte il titolo anticorpale di IgG in risposta agli antigeni polisaccaridici e polipeptidici dei vaccini pneumococchi.

<sup>9</sup> Tra le varie formule applicabili per calcolare il valore del QTc, una delle maggiormente utilizzate è quella di Bazett. Vengono considerati nella norma valori entro 460-470 nell’uomo e 470-480 ms nella donna. Valori >500 ms si associano ad un rischio elevato di aritmie potenzialmente fatali.

- continuità terapeutica nei pazienti in mantenimento con levometadone in mobilità da altre Regioni.

Tale decisione è assunta sulla base delle seguenti considerazioni:

- la valutazione di levometadone ai fini dell’inserimento in PTR è avvenuta su richiesta del Coordinamento dei Direttori dei SerDP della Regione Emilia-Romagna che hanno proposto di individuare i setting sopra esposti ai fini di avere a disposizione per tale tipologia di pazienti (a maggior rischio di aritmie correlate al prolungamento del tratto QTc potenzialmente fatali), l’isomero del metadone in quanto sembra presentare rispetto al metadone racemo, un minor rischio di indurre tale prolungamento;
- il presupposto biochimico si basa sull’osservazione che il levometadone (enantiomero R del metadone) presenta una attività sui recettori mu (da cui dipende l’effetto terapeutico), con una potenza pari a due volte circa quella del racemo, ma una attività molto meno pronunciata di blocco dei canali hERG (human ether-a-go-go-related gene) rispetto all’enantiomero S. I canali hERG sono canali del potassio voltaggio-dipendenti responsabili della corrente ripolarizzante cardiaca;
- levometadone è disponibile in commercio come sciroppo e compresse. Mentre l’RC della specialità in sciroppo, già negoziata e collocata in fascia C OSP non fa riferimento ad un minor rischio di effetti cardiaci con levometadone, l’RCP della specialità in compresse (Agovadin®), più recente e per la quale risulta attualmente in corso la negoziazione della rimborsabilità presso l’Agenzia Italiana del Farmaco, fa riferimento ad un “minor rischio” di effetti cardiaci rispetto a metadone ed in particolare al paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche riporta che “Studi clinici su 39 pazienti hanno mostrato una riduzione dell’intervallo QTc corretto quando si passa dal metadone al levometadone e indicano un migliore profilo di sicurezza cardiologica per il levometadone. Gli studi sui metabolizzatori lenti del CYP2B6 indicano che il rischio di prolungamento dell’intervallo QTc in questi pazienti può essere aumentato dalla degradazione ritardata dell’enantiomero (S) contenuto nel metadone racemo”;
- la «QTDrugs List», presente sull’affidabile sito CredibleMeds.org dell’Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (<https://www.crediblemeds.org/>)<sup>10</sup>, classifica il metadone come farmaco con “rischio noto di prolungamento del QTc e di torsione di punta” ed il levometadone come farmaco che “può causare un prolungamento del QTc, ma per il quale allo stato attuale non vi sono evidenze di un rischio di torsione di punta quando impiegato secondo quanto raccomandato”.

La CRF decide, inoltre, di effettuare un primo monitoraggio dell’uso del farmaco, a 12 mesi dall’inserimento in PTR, al fine di valutarne l’appropriatezza prescrittiva.

Secondo quanto indicato dal Coordinamento dei Direttori dei SerDP, si attende un utilizzo pari ad un 25-30% dei pazienti candidati alla terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi.

## 2.7 Baricitinib nel trattamento di dermatite atopica ed alopecia aerata

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco:

- rispetto all’espressione di un parere sull’inserimento in PTR di baricitinib, ha deciso di attendere l’esito del giudizio del TAR per l’Emilia-Romagna sul ricorso presentato da Sanofi con richiesta di sospensiva della Determina di aggiornamento del PTR n. 19183 del 13 settembre 2023. Nello specifico il ricorso riguarda il Documento di indirizzo regionale n 340: “I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori” elaborato dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci in biologici in dermatologia;
- dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza di baricitinib nel “Trattamento dell’alopecia areata severa nei pazienti adulti”, nelle more di esprimere parere favorevole all’inserimento in PTR, chiede

<sup>10</sup> L’Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (Università dell’Arizona), noto come AZCERT, ha sviluppato il sito web CredibleMeds.org (<https://www.crediblemeds.org/>) che include la «QTDrugs List», un elenco di oltre 200 farmaci classificati in 3 categorie di rischio in base alla loro associazione con il prolungamento dell’intervallo QT e le torsioni di punta (TdP). Il sito è diventato la principale e più affidabile fonte di informazioni nel suo genere per pazienti, operatori sanitari e ricercatori.

alla Segreteria scientifica della CRF di elaborare una proposta per l'integrazione della scheda di prescrizione cartacea che definisce i criteri di rimborsabilità stabiliti da AIFA. Ciò al fine di permettere ai prescrittori di esplicitare in modo chiaro e inconfutabile le opzioni terapeutiche già impiegate prima dell'uso di baricitinib.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

L'alopecia areata (AA) è una malattia cronica immunomediata che colpisce i follicoli piliferi in fase di crescita (anagen), induce la loro transizione prematura alle fasi di involuzione non proliferativa (catagen) e riposo (telogen). Questo processo non distrugge il follicolo pilifero e non esita in cicatrice ma blocca la crescita del pelo con la formazione di chiazze lisce a margini netti senza capelli sul cuoio capelluto oppure in altre aree come sopracciglia, ciglia, barba ed estremità. L'AA può essere associata ad altre malattie atopiche come asma e dermatite. La sua patogenesi non è completamente nota, ma per certo coinvolge fattori genetici e immunitari come la perdita da parte dei follicoli del "privilegio immunologico", il conseguente attacco delle cellule del bulbo da parte dei T linfociti e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Poiché le citochine coinvolte nello sviluppo di AA dipendono dalla segnalazione JAK/STAT, baricitinib (inibitore reversibile JAK1 e JAK2) mostra un potenziale effetto in quanto può riavviare la produzione di follicoli maturi differenziati. Fino al 50% dei pazienti che presentano alopecia areata a chiazze sperimentano una ricrescita spontanea dei capelli entro un anno ma la maggior parte di loro avrà una ricaduta mesi o anni dopo la remissione. La prevalenza dell'AA è di circa 1:1.000, senza chiara predilezione di sesso e di età, l'età media alla diagnosi è tra i 30 ed i 40 aa.

I trattamenti di riferimento considerati dalle principali linee-guida sono rappresentati da:

- trattamenti topici a base di corticosteroidi, minoxidil e antralina nelle forme di malattia con perdite limitate (< 50%)
- trattamenti sistemici a base di corticosteroidi o immunosoppressori (CSA, AZA, MTX) nelle forme gravi (perdita ≥ 50%). L'uso di questi ultimi è da considerarsi off-label.

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

Baricitinib per il trattamento dell'AA è stato autorizzato mediante procedura centralizzata, sulla base di due studi registrativi principali di fase 3 che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti adulti con AA grave definita come una perdita di capelli in più del 50% del cuoio capelluto. Entrambi gli studi BRAVE-AA1 (N = 654 pazienti) e BRAVE-AA2 (N = 546 pazienti) erano multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli; baricitinib è stato utilizzato alla dose di 2 mg QD oppure 4 mg QD per 52 settimane (King B et al NEJM 2022).

I **principali criteri di inclusione** erano rappresentati da un'età compresa fra 18 e 60 aa per gli uomini e fra 18 e 70 anni per le donne, uno score SALT ≥50 punti (range da 0, nessuna perdita di capelli a 100, perdita completa) e un episodio di alopecia in corso da almeno 6 mesi e iniziato non più di 8 anni prima senza miglioramento spontaneo (riduzione SALT ≤ 10 punti) nei 6 mesi precedenti. Alla randomizzazione i soggetti sono stati stratificati per sottogruppi in base alla durata dell'ultimo episodio di alopecia (< 4 anni e ≥ 4 anni) **L'esito primario** valutato alla 36° settimana era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano un punteggio SALT ≤ 20% (corrisponde ad una perdita di capelli ≤20% o ad almeno l'80% di copertura con capelli del cuoio capelluto). Il raggiungimento di tale esito rappresenta la differenza minima clinicamente rilevante in pazienti con un punteggio SALT al baseline ≥50% [Wyrwich KW 2020].

### **Risultati (analisi pooled)**

I pazienti arruolati nei due RCT avevano un'età media di 37 anni ed il 98% aveva meno di 65 anni, il 60% era di sesso femminile, aveva questa malattia da circa 12 anni (media), l'ultimo episodio era in atto in media da 4 anni e nel 55% dei soggetti da meno di 4 anni. Il 52% dei pazienti aveva un AA molto grave (SALT compreso fra 95 e 100), il 38% aveva una storia di malattia atopica (dermatite atopica, rinite o congiuntivite allergica, asma allergica) e il 90% aveva assunto una precedente terapia: 26% immunoterapia topica, 50% immunosoppressore sistemico (39% steroide, 19% CYS, 11% MTX).

La percentuale di pazienti che ha ottenuto un punteggio SALT <20% è risultata superiore nei pazienti trattati con baricitinib rispetto al placebo, in particolare la risposta migliore è stata osservata con la dose da 4 mg/die. Nello specifico la diff<sub>BARI 4 mg vs P</sub> è stata pari al 29,9% (IC95% 25,2-34,4) mentre la diff<sub>BARI 2 mg vs P</sub> è stata del 15,6% (IC95% 11-20,5). Il punteggio SALT è iniziato a migliorare fra l'8° e la 16° settimana.

L'analisi *pooled* per sottogruppi a 36 settimane ha mostrato che i pazienti con AA grave o con una durata di malattia <4 aa rispondono meglio dei pazienti con AA molto grave o di durata ≥4 aa.

L'analisi complessiva dei dati di efficacia per la dose da 4 mg/die ha mostrato un aumento della risposta dal 34% alla settimana 36 al 39% alla settimana 52.

A partire dalla settimana 52 gli studi registrativi differivano nel disegno, nello specifico: nello studio BRAVE-AA1 era prevista la sospensione randomizzata del trattamento, mentre nello studio BRAVE-AA2 era prevista la riduzione randomizzata della dose.

Rispetto alla sospensione del trattamento, i dati dello studio AA1 mostrano che solo il 33% e il 20% dei pazienti responder alla 52° settimana (trattati rispettivamente con baricitinib 4 mg/die e 2 mg/die), hanno mantenuto la remissione fino alla 76° settimana dopo la sospensione del trattamento. Ciò indica una maggiore probabilità di riacutizzazione entro 24 settimane dalla sospensione e quindi non sembra consigliare la sospensione del farmaco.

Rispetto ai pazienti che sono stati randomizzati ad una riduzione della dose da 4 a 2 mg/die, i dati dello studio AA2 mostrano che la maggior parte dei responder alla settimana 52 ha mantenuto la risposta clinica alla settimana 76 (74%).

Inoltre, la perdita di risposta è risultata più frequente tra i soggetti che avevano risposto dopo la settimana 36, ad indicare che potrebbe essere utile attendere alcuni mesi affinché i pazienti raggiungano una risposta stabile (risposta clinica sostenuta) prima di passare ad una dose di 2 mg/die.

Tuttavia, se si considera il profilo di sicurezza di baricitinib, l'esposizione al farmaco dovrebbe essere ridotta quando possibile; la sezione 4.2 del RCP è stata, infatti, recentemente aggiornata per includere la seguente raccomandazione ritenuta accettabile dal CHMP: *“Una volta ottenuta una risposta stabile, si raccomanda di continuare il trattamento per almeno diversi mesi, per evitare ricadute. Il rischio-beneficio del trattamento deve essere rivalutato a intervalli regolari su base individuale”*.

## **Sicurezza**

Gli eventi avversi osservati più frequentemente (**molto comuni** ≥1/10) negli studi registrativi sono:

- **infezioni delle alte vie respiratorie** (placebo 7,0%, baricitinib 2-mg 6,6%, baricitinib 4-mg 7,6%)
- **alterazione del profilo lipidico** (aumento di LDL-C e HDL-C (effetto dose dipendente)).

Complessivamente, i dati osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza complessivo di baricitinib. Nei pazienti con AA sono state però notate alcune differenze rispetto al trattamento di pazienti con sola dermatite atopica, per alcune reazioni avverse definite comuni (≥ 1/100, < 1/10) come una frequenza più elevata di acne e più bassa per le infezioni da herpes simplex; ciò può essere correlato alle caratteristiche della malattia.

## **2.8 Upadacitinib nel trattamento della Colite Ulcerosa**

### **DECISIONE DELLA CRF**

**La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di upadacitinib nel “trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico”. Il farmaco è rimborsato in classe H RNRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (gastroenterologo, internista) con Scheda di prescrizione cartacea secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (GU 164 del 15 luglio 2023)**

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Si riporta di seguito il testo delle raccomandazioni approvate.

**Quesito 5****Qual è il posto in terapia degli inibitori della JANUS KINASI (JAKi)?  
Quali i dati di sicurezza?****RACCOMANDAZIONE**

Il Gruppo di Lavoro dopo un'analisi della letteratura disponibile è concorde nel ritenere che:

- **fra i JAKi (filgotinib, tofacitinib e upadacitinib)** disponibili, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro, nei pazienti con CU attiva;
- sulla base dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (vedi scheda di prescrizione cartacea) il ricorso a filgotinib o tofacitinib o upadacitinib deve essere considerato **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), **in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), dopo il **fallimento\* di almeno 1 anti TNFα e in presenza di almeno una delle seguenti condizioni cliniche:**
  - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio benefico/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
  - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

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

In particolare, **filgotinib, tofacitinib e upadacitinib nei pazienti adulti che presentano i seguenti fattori di rischio pubblicati da EMA:**

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

dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, **solo al fallimento\* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate** (terapia convenzionale, anti-TNFα, inibitori delle interleuchine, inibitore delle integrine) **ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore**. Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

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

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

**In caso di mancata risposta ad un JAKi non sono attualmente disponibili dati sufficienti a favore o contro lo switch ad un altro farmaco della stessa classe.**

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

**2.9 Eptinezumab (antiCGRP uso ev) per l'emicrania****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto della disponibilità in rimborsabilità SSN di eptinezumab per il "trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS ≥11], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania" (G.U. n. 151 del 30.06.2023 e G.U. n. 165 del 17.07.2023) dà mandato al Gruppo multidisciplinare dei farmaci neurologici – farmaci per l'emicrania di definirne il posto in terapia nell'ambito degli anticorpi monoclonali antiCGRP, classe a cui

appartengono oltre a eptinezumab recentemente negoziato, anche i principi attivi erenumab, galcanezumab e fremanezumab, da più tempo inclusi in PTR e per i quali il Gruppo di lavoro aveva già elaborato raccomandazioni d'uso nel trattamento dell'emicrania episodica ad alta frequenza e dell'emicrania cronica. Tali raccomandazioni erano state approvate dalla CRF e incluse in PTR (Determina n. 15515 del 11.09.2020).

**2.10 Vutrisiran nel trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vutrisiran esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per il "trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2." Vutrisiran è classificato in H RNRL su prescrizione di Centri specialistici individuati dalle regioni e specialisti (internista, neurologo) e compilazione del Registro AIFA web-based (GU n. 192 del 18.08.2023).

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

L'amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR) è una malattia genetica rara, progressiva, multisistemica, autosomica dominante, causata da mutazioni (oltre 100) a carico del gene che codifica per la TTR. La transtiretina, nella forma di tetramero, viene prodotta principalmente dagli epatociti con funzione di trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo. Le mutazioni del gene rendono instabile il tetramero di transtiretina che tende a disaggregarsi in monomeri e dimeri con la formazione di fibrille di amiloide che si depositano nei tessuti (principalmente sistema nervoso periferico e autonomico, ma anche tessuto cardiaco ed intestinale) determinando disfunzioni d'organo.

Le diverse mutazioni del gene TTR danno origine a quadri clinici anche molto diversi, in termini di manifestazioni prevalenti, età di esordio e velocità di progressione della malattia.

L'hATTR si presenta con quadri fenotipici differenti a seconda delle mutazioni coinvolte:

- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente neurologico (Familial amyloidotic polyneuropathy-FAP) - mutazione Val30Met (early o late onset);
- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente cardiologico (Familial Amyloidotic Cardiomyopathy -FAC) - mutazioni T60A, L111M, I68L e V122I.

Il trattamento richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, cardiologo, gastroenterologo) considerato che si tratta di una malattia sistemica, con coinvolgimento di più organi/apparati.

In molti pazienti la malattia non viene diagnosticata fino a quando le anomalie sensomotoria e autonoma iniziano a compromettere la deambulazione e la neuropatia è già di grado moderato.

L'aspettativa di vita per questi pazienti è di 3-15 anni dall'insorgenza dei sintomi e dipende dal tipo di mutazione e dal quadro clinico (la sopravvivenza in media è di circa 5 anni).

L'esordio, in età adulta (in genere dopo i 40 anni), le conferisce una elevata probabilità di trasmissione e sono presenti zone endemiche in Portogallo, Francia, Svezia, UK e in Italia (Sicilia, Lazio, Puglia, Piemonte, Emilia-Romagna). La prevalenza stimata è di 1:100.000 abitanti.

Attualmente i farmaci disponibili e rimborsati SSN per il trattamento di questa malattia sono:

- tafamidis (Vyndaquel® 20 mg cpr/die) con indicazione "nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica". Classe H RRL (internista neurologo, cardiologo - registro di monitoraggio web-based AIFA);
- patisiran (Onpattro® 10 mg polv x infusione EV) - con indicazione "trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2". Classe H RNRL (internista neurologo registro web-based AIFA)
- inotersen (Tegsedi® SC 4sir 189 mg/ml flac da 1,5ml) -Trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2. Classe H RNRL (internista, neurologo - registro web-based AIFA)

Ulteriore opzione è rappresentata dal trapianto di fegato (OLT) che di fatto elimina la TTR mutata dalla circolazione ma non influenza la produzione epatica di TTR *wild type*, che continua a essere prodotta dal fegato trapiantato. L'OLT è efficace solo nel rallentare la progressione della malattia nei pazienti con esordio precoce (circa un terzo), specialmente in quelli con mutazione V30M e durata della malattia breve prima del trapianto. Di conseguenza, quasi i due terzi dei pazienti con amiloidosi da hATTR non sono elegibili al trapianto.

Patisiran e vutrisiran sono commercializzati entrambi dalla Alnylam; rispetto a patisiran, vutrisiran rappresenta un avanzamento tecnologico poiché sembra presentare una maggiore stabilità metabolica a fronte della stessa attività intrinseca e può essere somministrato per via sottocutanea. I due farmaci hanno uguale meccanismo d'azione in quanto entrambi sono acidi ribonucleici a doppio filamento (siRNA) che riconoscono specificamente una sequenza geneticamente conservata non tradotta dell'intero mRNA di TTR mutante e wild-type, ne provocano la degradazione catalitica nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della TTR. Differiscono per il rilascio del siRNA nel fegato in quanto in patisiran il siRNA è inglobato in nanoparticelle lipidiche e viene somministrato ogni 3 settimane per via endovenosa alla dose di 300 mcg/kg preceduta da una premedicazione con antistaminici (antiH1 e antiH2) e steroidi per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'infusione; in vutrisiran il siRNA è coniugato attraverso un legame covalente a residui di N-acetilgalattosamina (GalNAc) e prevede la somministrazione per via sottocutanea di 25 mg ogni 3 mesi. E', inoltre, prevedibile che sul medio-lungo termine avvenga la completa sostituzione di patisiran con vutrisiran e la conseguente eliminazione di patisiran dal commercio.

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

Lo studio principale considerato da EMA per l'autorizzazione di vutrisiran è un RCT fase 3 multicentrico condotto in aperto, controllato verso patisiran che ha valutato l'efficacia, la sicurezza e i parametri di PK/PD del farmaco nel trattamento di pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina (TTR) e polineuropatia (studio HELIOS-A- *Adams D 2023*). Il disegno dello studio prevedeva il confronto anche con un gruppo esterno di pazienti trattati con placebo e arruolati nell'RCT registrativo di patisiran (studio APOLLO).

I principali criteri di inclusione erano sovrapponibili a quelli dello studio APOLLO: età compresa fra 18 e 85 anni; diagnosi di FAP con documentata mutazione TTR; punteggio NIS (*Neuropathy Impairment Score*) da 5 a 130 (range da 0 a 244); punteggio PND (*Polyneuropathy Disability Score*)  $\leq 3$ ; *K Performance Status*  $\geq 60\%$ ; buona funzionalità renale ed epatica. I pazienti

Vutrisiran (VUT) è stato somministrato per via sottocutanea a 25 mg ogni 3 mesi (n=122)

Patisiran (PAT) è stato somministrato alla dose di 0,3 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane con premedicazione (almeno 60 min dall'infusione corticosteroidi, paracetamolo antistaminici) (n=42 pazienti)

Il terzo braccio era rappresentato da un gruppo esterno di pazienti trattati con Placebo provenienti dallo studio registrativo di patisiran (Studio APOLLO) (n=77)

L'esito 1° valutato nella popolazione ITT era la variazione dal baseline dello score mNIS+7<sup>11</sup> a 18 mesi (valutazioni allo screening, al baseline, a 9 e 18 mesi).

Tra i principali esiti secondari sono stati valutati il *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy* [Norfolk QOL-DN] (da -4 a 136) e il *NIS-weakness* (da 0 a 192) dove un punteggio più elevato è indicativo di una maggiore compromissione della qualità della vita correlata alla neuropatia nel primo caso e della forza muscolare nel secondo caso. L'ipotesi sulla quale sono stati valutati l'esito primario e secondario era di superiorità di VUT vs Placebo. Inoltre, come esito di PD è stata valutata a 18 mesi la % di riduzione mediana dei valori TTR dal baseline; in questo caso l'ipotesi era di non inferiorità dove il margine sulla differenza fra VUT e PAT doveva essere  $\leq -10\%$ .

---

<sup>11</sup> Indice composito (da 0 a 304 punti) che valuta la polineuropatia nelle sue componenti motoria, sensitiva e autonoma attraverso esami clinici e strumentali: debolezza muscolare e riflessi degli arti inferiori e superiori e dei nervi craniali; misure di conduzione di piccole e grandi fibre nervose; test di sensibilità tattile e termodolorifica; test di ipotensione posturale. Lo score varia da 0 a 304 punti ed il punteggio più elevato è indicativo di maggiore compromissione.



## Risultati

Si segnala che le caratteristiche al basale delle due popolazioni a confronto non erano ben bilanciate fra loro, infatti, i pazienti del gruppo placebo proveniente dallo studio APOLLO erano più anziani e con una malattia più avanzata per score NIS, PND, Norfolk QoL e 10MWT.

A 18 mesi il punteggio NIS+7 si è ridotto mediamente di -0,46 punti con VUT ed è aumentato di 28 punti nel gruppo trattato con P; VUT ha dimostrato di essere superiore a placebo considerato che la differenza fra i due gruppi è stata di +28,55 punti a favore di VUT (IC95% da -34 a -23). L'efficacia di VUT è visibile a partire dai 9 mesi. VUT ha mostrato di essere superiore a P anche rispetto all'esito secondario *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy* [Norfolk QOL-DN] se si considera che la differenza media fra VUT e placebo è stata di -21 punti (IC 95% da -27,1 a -14,9) a favore di VUT.

Infine, VUT è risultato non inferiore a PAT sul parametro di PD di riduzione dal baseline dei valori TTR sierica poiché la differenza mediana fra i due gruppi è stata del 5,28% con un IC 95% compreso fra 1,17 e 9,25 e quindi sopra il margine predefinito di -10%. Non era prevista alcuna ipotesi di superiorità.

## Sicurezza

Gli EA più frequenti ( $\geq 10\%$ ) descritti nel gruppo vutrisiran sono stati: edemi periferici, dolore alle estremità, artralgia, vertigini e infezioni del tratto urinario; nel gruppo patisiran si sono osservate reazioni correlate all'infusione, edemi periferici, cadute, stipsi, mal di testa e infezioni del tratto urinario.

### 2.11. Faricimab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età di tipo neovascolare (umida) (nAMD) e della compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (DME).

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per faricimab per il "trattamento di pazienti adulti con:

- degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (Neovascular Age-Related Macular Degeneration, nAMD);
- compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (Diabetic Macular Oedema (DME))"

ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR. Faricimab è classificato in classe H OSP. La prescrizione nel rispetto dei criteri di appropriatezza definiti dalla Nota AIFA 98, deve avvenire attraverso il Registro web based AIFA multifarmaco per gli antiVEGF intravitreali, da parte degli specialisti oculisti già abilitati alla prescrizione degli anti VEGF che operano presso le Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna.

#### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Faricimab è un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico costituito da una IgG1 che agisce inibendo due distinte vie coinvolte nei processi patologici alla base della maculopatia umida e correlata al diabete. In particolare, gli effetti sono mediati dalla neutralizzazione sia dell'angiopoietina 2 (Ang-2) e del fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A).

Ang-2 provoca instabilità vascolare favorendo la destabilizzazione endoteliale, la perdita di periciti e l'angiogenesi patologica, con conseguente potenziamento della perdita (leakage) vascolare e dell'infiammazione. Inoltre, Ang-2 sensibilizza i vasi sanguigni all'attività di VEGF-A, causando una ulteriore destabilizzazione vascolare. Ang-2 e VEGF-A aumentano in modo sinergico la permeabilità vascolare e stimolano la neovascolarizzazione.

Attraverso la duplice inibizione di Ang-2 e VEGF-A, faricimab riduce la permeabilità vascolare e l'infiammazione, inibisce l'angiogenesi patologica e ripristina la stabilità vascolare.

In base alla posologia riportata in RCP, il farmaco deve essere somministrato alla dose di 6 mg (0,05 ml di soluzione) per via intravitreale (ivtr) ogni 4 settimane (una volta al mese) per le prime 4 dosi, successivamente:

- a. nella nAMD: è prevista la valutazione dell'attività della malattia basata sugli esiti anatomici e/o visivi a 20 e/o 24 settimane dall'inizio del trattamento e  
->nei pazienti senza attività di malattia: la terapia prosegue con una iniezione ogni 16 settimane;

- >nei pazienti CON attività di malattia: la terapia prosegue con una iniezione ogni 8 o 12 settimane.
- b. nella DME: sulla base della valutazione clinica degli esiti anatomici e/o visivi del paziente, è previsto che l'intervallo di somministrazione possa essere esteso fino a ogni 16 settimane (4 mesi), con incrementi fino a 4 settimane.

Come gli altri antiVEGF per uso intravitreale, faricimab è incluso in Nota AIFA 98, che ne definisce le modalità di prescrizione, somministrazione ed utilizzo a carico del SSN.

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

L'approvazione mediante procedura centralizzata di faricimab si è basata su 4 RCT principali, di fase III, multicentrici, di non inferiorità, di cui:

- due, gli studi TENAYA e LUCERNE [pubblicati sotto forma di unico report, Heier JS et al. Lancet 2022], ne hanno l'efficacia e sicurezza nel trattamento della nAMD;
- due, gli studi YOSEMITE e RHINE [pubblicati sotto forma di unico report, Wykoff CC et al. Lancet 2022], ne hanno l'efficacia e sicurezza nel trattamento della DME.

Va sottolineato in premessa che in generale la maggior parte dei pazienti ha completato gli studi; tuttavia, essi sono stati condotti durante il periodo COVID-19 quindi si è posta la criticità della valutazione degli esiti alla luce dei dati mancanti rispetto alle visite programmate per l'impossibilità dei pazienti a recarsi alle visite/ad effettuare i trattamenti.

Sono state per questo motivo condotte numerose analisi statistiche confirmatorie rispetto all'esito primario.

#### **a. Studi nella nAMD:**

TENAYA e LUCERNE sono due studi di disegno analogo che hanno arruolato complessivamente 1.329 pazienti, che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere faricimab (con un intervallo tra le somministrazioni fino a 16 settimane) o aflibercept (ogni 8 settimane). Entrambi gli studi sono durati 112 settimane.

I criteri di inclusione (principali) erano rappresentati da: età  $\geq 50$  anni, neovascolarizzazione coroidale (CNV) subfoveale, iuxtafoveale o extrafoveale con proliferazione vasale foveale secondaria a nAMD non precedentemente trattata, confermata mediante fluoroangiografia, presenza di essudato confermata all'SD-OCT, dimensione della lesione pari al massimo a 9 aree discali e neovascolarizzazione  $\geq 50\%$  dell'intera area della lesione, acuità visiva (BCVA) pari a 78-24 lettere ETDRS<sup>12</sup>.

I criteri di esclusione principali erano rappresentati da: storia di chirurgia vitreoretinica o chirurgia intraoculare nei 3 mesi precedenti; presenza di DME o retinopatia, o glaucoma non controllato o infiammazione oculare; trattamento con corticosteroidi per via perioculare nei 3 mesi precedenti; trattamento precedente con corticosteroidi o antiVEGF intravitreali, laser panretinico, a griglia o settoriale, chirurgia per la cataratta nei 3 mesi precedenti.

Era previsto il reclutamento di un solo occhio/paziente (se entrambi gli occhi rispondevano ai criteri di eleggibilità degli studi, era previsto che venisse "arruolato" solo l'occhio con la condizione clinica peggiore). L'esito primario era rappresentato dalla variazione della BCVA rispetto al baseline (come media delle visite) nelle settimane 40-48.

Il margine predefinito di non inferiorità era pari a -4 lettere ETDRS; l'analisi primaria è stata condotta nella popolazione ITT in entrambi gli studi; una analisi confermativa è comunque stata condotta anche nella popolazione per protocol.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti trattati secondo gli schemi a 16, 12, o 8 settimane alla settimana 48; la variazione assoluta della BCVA nel tempo, la percentuale di pazienti che avevano guadagnato acuità visiva ( $\geq 15$ ,  $\geq 10$ ,  $\geq 5$ , o  $\geq 0$  lettere ETDRS), la percentuale di pazienti che non avevano perso acuità visiva; la percentuale di pazienti che avevano guadagnato  $\geq 15$  lettere o che avevano raggiunto una BCVA  $\geq 84$  lettere; la percentuale di pazienti che avevano raggiunto una BCVA  $\geq 20/40$  (scala Snellen) o  $< 20/200$ ; gli esiti strutturali.

<sup>12</sup> Corrisponde ad un intervallo da 20/32 a 29/320 sulla scala Snellen

I pazienti arruolati avevano: un'età media di 76 anni circa; una BCVA media pari a 61 lettere in TENAYA e 59 lettere in LUCERNE. La maggior parte (55-60%) presentava valori compresi tra 5/10 e 20/80 su scala Snellen; 1/4 dei pazienti aveva un'acuità visiva inferiore a 20/80. La localizzazione delle lesioni maculari era prevalentemente subfoveale.

Il numero mediano di somministrazioni è stato pari a 6 (range: 1-8) con faricimab e a 8 (range: 1-8) con aflibercept in entrambi gli studi.

**Risultati principali:**

**Variatione della BCVA rispetto al baseline (come media delle visite) nelle settimane 40-48 (esito primario, analisi per protocol; margine di non inferiorità predefinito: -4 lettere):** è stata pari in media a 5,9 lettere con faricimab vs 5,6 lettere con aflibercept nello studio TENAYA e a 6,6 vs 6,7 nello studio LUCERNE; in entrambi gli studi la non inferiorità di faricimab vs aflibercept è stata dimostrata: la differenza assoluta tra i bracci è stata pari a 0,3 lettere in media [95% CI da -1,6 a +2,2] nello studio TENAYA e a -0,1 lettere [95% CI da -2 a +1,8] nello studio LUCERNE.

**Esiti secondari:**

**Percentuale di pazienti trattati secondo gli schemi a 16, 12, o 8 settimane nel braccio faricimab alla settimana 48:** Nei due studi la maggior parte dei pazienti del braccio faricimab era in trattamento con lo schema ogni 16 settimane alla settimana 48 (rispettivamente, il 45,7% in TENAYA ed il 44,9% in LUCERNE).

Il 34% ed il 32,9%, rispettivamente in TENAYA ed in LUCERNE, era in trattamento con lo schema ogni 12 settimane ed il 20,3% (TENAYA)/22% (LUCERNE) ogni 8 settimane.

**Variatione media dello spessore del subcampo centrale della retina (CST) vs baseline:** nello studio TENAYA è stata pari a -136,8 µm nel braccio faricimab e a -129,4 µm nel braccio aflibercept; in LUCERNE è stata pari, rispettivamente, a -137,1 µm con faricimab e a -130,8 µm con aflibercept; le differenze assolute non sono risultate statisticamente significative in entrambi gli studi.

**Risultati in termini di guadagno (e perdita) di acuità visiva:**

La Tabella 2 sintetizza i risultati relativi agli esiti secondari riguardanti il guadagno/perdita di acuità visiva.

**Tabella 2.** Risultati relativi agli esiti secondari riguardanti il guadagno/perdita di acuità visiva (lettere ETDRS/equivalenti Snellen); tratta dalla supplementary appendix del report degli studi TENAYA e LUCERNE [Heier JS et al. Lancet 2022]

	TENAYA (N=671)			LUCERNE (N=658)		
	Faricimab up to Q16W (n=334)	Aflibercept Q8W (n=337)	Treatment difference (95% CI)	Faricimab up to Q16W (n=331)	Aflibercept Q8W (n=327)	Treatment difference (95% CI)
Patients who gained BCVA from baseline at primary endpoint visits (%), proportion (95% CI)*						
≥15 ETDRS letters	20.0 (15.6, 24.4)	15.7 (11.9, 19.6)	4.3 (-1.6, 10.1)	20.2 (15.9, 24.6)	22.2 (17.7, 26.8)	-2.0 (-8.3, 4.3)
≥10 ETDRS letters	37.1 (31.7, 42.4)	31.7 (26.7, 36.8)	5.4 (-2.0, 12.7)	39.2 (34.1, 44.4)	35.8 (30.6, 40.9)	3.4 (-3.9, 10.7)
≥5 ETDRS letters	59.2 (53.7, 64.7)	58.0 (52.6, 63.5)	1.2 (-6.6, 8.9)	60.5 (55.2, 65.7)	59.4 (53.9, 64.9)	1.0 (-6.6, 8.6)
≥0 ETDRS letters	75.6 (70.8, 80.3)	76.8 (72.1, 81.4)	-1.2 (-7.9, 5.4)	82.2 (77.9, 86.4)	79.1 (74.5, 83.6)	3.1 (-3.1, 9.3)
Patients who avoided BCVA loss from baseline at primary endpoint visits (%), proportion (95% CI)*						
≥15 ETDRS letters	95.4 (93.0, 97.7)	94.1 (91.5, 96.7)	1.3 (-2.2, 4.8)	95.8 (93.6, 98.0)	97.3 (95.5, 99.1)	-1.5 (-4.4, 1.3)
≥10 ETDRS letters	91.6 (88.6, 94.7)	92.0 (89.1, 95.0)	-0.4 (-4.6, 3.9)	93.8 (91.1, 96.4)	94.6 (92.2, 97.1)	-0.9 (-4.5, 2.8)
≥5 ETDRS letters	88.0 (84.3, 91.6)	86.8 (83.0, 90.5)	1.2 (-4.0, 6.4)	91.2 (88.0, 94.3)	88.5 (85.0, 92.0)	2.6 (-2.1, 7.3)
Patients with BCVA Snellen equivalent of 20/40 or better at primary endpoint visits (%), proportion (95% CI)*, †	56.4 (51.5, 61.4)	57.0 (51.9, 62.1)	-0.5 (-7.7, 6.6)	55.2 (50.1, 60.2)	49.4 (44.4, 54.4)	5.7 (-1.4, 12.9)
Patients gaining ≥15 ETDRS letters or achieving BCVA of ≥84 ETDRS letters at primary endpoint visits (%), proportion (95% CI)*	24.3 (19.5, 29.1)	21.3 (16.8, 25.7)	3.0 (-3.6, 9.5)	24.5 (19.8, 29.2)	26.2 (21.2, 31.1)	-1.7 (-8.5, 5.1)
Patients with BCVA Snellen equivalent of 20/200 or worse at primary endpoint visits (%), proportion (95% CI)*	6.4 (3.7, 9.1)	6.9 (4.2, 9.5)	-0.5 (-4.2, 3.3)	7.9 (5.0, 10.8)	7.5 (4.7, 10.3)	0.4 (-3.6, 4.4)

Le differenze tra faricimab e aflibercept sono risultate non statisticamente significative per tutti gli esiti valutati, in entrambi gli studi.

**Commento della CRF:** dall'analisi delle evidenze disponibile non è possibile capire su quale ipotesi statistica (non inferiorità / superiorità) sono stati valutati gli esiti secondari. E' quindi difficile esprimere una valutazione complessiva sui risultati degli studi, con particolare riferimento agli esiti secondari.

#### **b. Studi nella DME:**

Gli studi YOSEMITE e RHINE sono due studi di disegno analogo che hanno arruolato complessivamente 1.891 pazienti che sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere faricimab secondo due schemi posologici diversi, ovvero con un intervallo tra le somministrazioni di 8 settimane oppure secondo uno schema personalizzato, con intervalli fino ad un massimo di 16 settimane, o aflibercept ogni 8 settimane. Entrambi gli studi sono durati 100 settimane.

I criteri di inclusione (principali) erano rappresentati da: un'età  $\geq 18$  anni, una diagnosi di DME (associata a diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2), uno spessore del subcampo centrale della retina (CST)  $\geq 325$   $\mu\text{m}$ , una BCVA pari a 25-73 lettere ETDRS<sup>13</sup>. Sono stati arruolati sia pazienti naïve che precedentemente trattati per DME (fino ad un massimo del 25% del totale dei pazienti arruolati) a patto che l'ultimo trattamento fosse avvenuto almeno 3 mesi prima.

I criteri di esclusione principali erano rappresentati da: presenza di diabete non controllato oppure per il trattamento del quale si era resa necessaria la somministrazione di insulina da meno di 1 mese, altre patologie oculari, il trattamento con desametasone impianto intravitreale da meno di 6 mesi o con fluocinolome acetoneide impianto intravitreale, indipendentemente dal momento del trattamento.

Anche in questi studi era previsto l'arruolamento di un solo occhio/paziente (se fossero risultati eleggibili entrambi gli occhi, era previsto che fosse "arruolato" solamente quello che presentava le condizioni peggiori dal punto di vista clinico).

L'esito primario era rappresentato dalla variazione a 1 anno della BCVA rispetto al baseline (come media delle visite effettuate nelle settimane 48-56).

Il margine predefinito di non inferiorità era pari a -4 lettere ETDRS; l'analisi primaria è stata condotta nella popolazione ITT in entrambi gli studi; una analisi confermativa è comunque stata condotta anche nella popolazione per protocol.

Tra gli esiti secondari principali sono stati valutati: la percentuale di pazienti trattati secondo gli schemi a 4, 8, 12 o 16 settimane nel gruppo trattato con faricimab secondo schema personalizzato (PTI); la variazione dello spessore del CST; la percentuale di pazienti in cui veniva raggiunta l'assenza di fluido retinico.

Oltre il 90% dei pazienti arruolati negli studi YOSEMITE e RHINE era affetto da DM di tipo 2 e presentava una HbA1c media di 7,6%, presentava una BCVA media pari a 62 lettere ETDRS<sup>14</sup>.

Oltre la metà dei pazienti non presentava una retinopatia diabetica non proliferativa o era affetto da retinopatia diabetica non proliferativa di grado lieve-moderato; il 36% una retinopatia diabetica non proliferativa moderata/grave. L'8% dei pazienti presentava una retinopatia diabetica proliferativa.

#### **Risultati principali:**

**Variatione della BCVA rispetto al baseline (come media delle visite) nelle settimane 48-56 (esito primario, analisi per protocol; margine di non inferiorità predefinito: -4 lettere):** Nello studio YOSEMITE i due regimi di faricimab hanno ottenuto in media un guadagno di 11,6 (schema PTI) o 10,9 lettere (schema fisso ogni 8 settimane) vs un guadagno di 10,7 lettere con aflibercept. La differenza assoluta per i due confronti è stata, rispettivamente pari a 0,7 lettere [95% Ci da -1,1 a +2,5] e a -0,2 [95% CI da -2,0 a +1,6]. La non inferiorità di entrambi gli schemi di somministrazione di faricimab rispetto allo schema fisso di aflibercept è stata dimostrata.

<sup>13</sup> corrispondente a circa 20/320–20/40 sulla scala Snellen.

<sup>14</sup> corrispondente a circa 20/63 su scala Snellen.

Nello studio RHINE i due regimi di faricimab hanno ottenuto in media un guadagno di 10,8 (schema PTI) o 11,8 lettere (schema fisso ogni 8 settimane) vs un guadagno di 10,3 lettere con aflibercept. La differenza assoluta per i due confronti è stata, rispettivamente pari a 0,5 lettere [95% CI da -1,1 a +2,1] e a 1,5 [95% CI da -0,1 a +3,2]. La non inferiorità di entrambi gli schemi di somministrazione di faricimab rispetto allo schema fisso di aflibercept è stata dimostrata.

**Esiti secondari principali:**

**Percentuale di pazienti trattati secondo gli schemi a 16, 12, 8 o 4 settimane:** il 52,8% dei pazienti trattati con faricimab in YOSEMITE ed il 51% in RHINE era in mantenimento con lo schema ogni 16 settimane, il 21% ed il 20,1%, rispettivamente nei due studi con lo schema ogni 12 settimane, il 15,4% ed il 15,6%, rispettivamente nei 2 studi con lo schema ogni 8 ed il 10,8-13,3% con lo schema ogni 4 settimane.

**Variatione media dello spessore del subcampo centrale della retina (CST) vs baseline:** nello studio YOSEMITE è stata pari a -196,5 µm nel braccio faricimab PTI, a -206,6 µm nel braccio faricimab ogni 8 settimane e a -170,3 µm nel braccio aflibercept; in RHINE è stata pari, rispettivamente, a -187,6 µm con faricimab PTI, a -195,8 µm nel braccio faricimab ogni 8 settimane e a -170,1 µm con aflibercept. La differenza assoluta tra faricimab (entrambi gli schemi di somministrazione) e aflibercept è risultata pari a:

- in YOSEMITE, la differenza tra faricimab PTI ed aflibercept è risultata pari a -26,2 [95% CI da -37,7 a -14,7] e tra faricimab ogni 8 settimane e aflibercept pari a -36,2 [95% CI da -47,8 a -24,7];
- in RHINE, la differenza tra faricimab PTI ed aflibercept è risultata pari a -17,6 [95% CI -29,2 a -6,0] e tra faricimab ogni 8 settimane e aflibercept pari a -25,7 [95% CI da -37,4 a -14,0].

**Percentuale di pazienti con assenza di fluido intraretinico a 1 anno:** in YOSEMITE il 39% dei pazienti trattati con faricimab PTI, il 42% dei pazienti trattati con faricimab ogni 8 settimane ed il 25% dei pazienti trattati con aflibercept non presentava fluido subretinico a 1 anno; nello studio RHINE le percentuali erano, rispettivamente, pari al 37%, 39% e 29%.

**Percentuale di pazienti con assenza di fluido subretinico a 1 anno:** sia nello studio YOSEMITE che nello studio RHINE le percentuali di pazienti con assenza di fluido subretinico ad 1 anno, sono risultate numericamente simili tra i bracci (96% con i due schemi di faricimab e 98% con aflibercept).

**Commento della CRF:** dall'analisi delle evidenze disponibile non è possibile capire su quale ipotesi statistica (non inferiorità / superiorità) sono stati valutati i singoli esiti secondari; in alcuni casi si può osservare un'assenza di confronto statistico dei risultati. E' quindi difficile esprimere una valutazione complessiva sui risultati degli studi, con particolare riferimento agli esiti secondari.

**2.12. Relugolix + estradiolo + noretisterone nei sintomi moderato-gravi dei fibromi uterini (nota AIFA 51)**  
**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'associazione preconstituita di relugolix + estradiolo + noretisterone in compresse per somministrazione orale per l'uso "in donne adulte in età fertile per il trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini", ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione terapeutica per tali pazienti. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista ginecologo) PHT. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Ginecologia e degli specialisti ginecologi ambulatoriali operanti presso le Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna deve avvenire in accordo con i criteri definiti dalla Nota AIFA 51.

La Nota prevede, inoltre, che lo specialista effettui la prescrizione mediante un Piano terapeutico cartaceo generico; la CRF decide, pertanto, di elaborare un Piano terapeutico regionale per la prescrizione di tutti i farmaci oggetto della Nota 51 per l'indicazione nel trattamento dei sintomi associati ai fibromi uterini.

E' di conseguenza eliminato dal PTR il "Nuovo Piano terapeutico regionale per la prescrizione di ulipristal 5 mg" (Documento PTR n. 331).

In coerenza con quanto già deciso per ulipristal, la dispensazione di relugolix + estradiolo + noretisterone deve avvenire attraverso l'esclusiva distribuzione diretta.

## **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

I fibromi uterini sono neoplasie benigne, ormono-sensibili, che originano dal tessuto muscolare dell'utero. Sono 9 volte più frequenti nelle donne nere rispetto a quelle caucasiche, mentre la minore incidenza si verifica nelle donne asiatiche.

Possono essere asintomatici ma nel 20-50% dei casi richiedono l'intervento clinico.

Presentano sintomi/segni variabili, sia in termini di caratteristiche che di gravità. I più frequenti sono:

- mestruazioni abbondanti e prolungate
- dolore pelvico (per la compressione di organi vicini)
- senso di pesantezza, gonfiore dell'addome, minzione frequente, disturbi intestinali
- stanchezza, astenia (legate all'anemia)
- peggioramento della qualità di vita
- difficoltà ad iniziare o a portare a termine una gravidanza.

Generalmente, regrediscono con l'ingresso della donna in menopausa.

I trattamenti di riferimento per i fibromi possono essere di tipo farmacologico o chirurgico.

Nel primo caso, vengono impiegati farmaci come FANS, acido tranexamico e danazolo, estroprogestinici, progestinici, analoghi LHRH. Quando l'aumento delle dimensioni dell'utero è consistente e/o non si ha controllo dei sintomi con i farmaci e vi è compromissione della fertilità, può esservi indicazione all'intervento chirurgico.

Fino ad alcuni anni fa, veniva praticata principalmente l'isterectomia, intervento associato a rischi chirurgici e a perdita di fertilità. Più di recente, sono stati messi a punto approcci meno invasivi, tra cui gli interventi di miomectomia, di miolisi mediante radiofrequenza e di embolizzazione dell'arteria uterina. Questi ultimi, se da un lato consentono di preservare la fertilità, dall'altro possono comportare la ricomparsa del fibroma, con tassi di recidiva diversi a seconda del tipo di intervento (pari al 15-30% a 5 anni con miomectomia,  $\geq 17\%$  a 30 mesi con l'embolizzazione dell'arteria uterina).

In particolare, fra le terapie farmacologiche pre-operatorie per il trattamento dei fibromi uterini sintomatici, ad oggi vengono impiegati gli analoghi LHRH.

Per il loro trattamento farmacologico sono disponibili, nell'ambito della Nota AIFA 51, con prescrizione mediante un Piano terapeutico cartaceo generico da parte delle Strutture specialistiche individuate dalle regioni, i seguenti farmaci:

- tre analoghi LHRH (goserelin, leuprorelin e triptorelin) per il "trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito" e per il "trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva, con le seguenti durate di trattamento:
  - o 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica;
  - o 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica;

L'impiego di tali farmaci può essere limitato dalla comparsa di effetti indesiderati simil-menopausali (es. vampate di calore e secchezza vaginale).

- un modulatore selettivo del recettore del progesterone (ulipristal) per il trattamento intermittente (cicli della durata di 3 mesi consecutivi) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione del fibroma e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito. Il rapporto beneficio/rischio di ulipristal è stato oggetto recentemente di una rivalutazione approfondita da parte di EMA a seguito di alcune segnalazioni di danno epatico grave occorse durante il periodo di sorveglianza post-marketing e l'Autorità regolatoria ha deciso di mantenere l'AIC del farmaco a fronte dell'individuazione del setting di pazienti nel quale ha ritenuto che esso mantenesse un beneficio superiore ai possibili rischi derivanti dal trattamento (vedi verbale della riunione della CRF del 14.10.2021, disponibile al link:

[https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_14-ottobre-2021-approvato.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-ottobre-2021-approvato.pdf) ). Tale decisione ne ha limitato le indicazioni terapeutiche approvate e negoziate e l'utilizzo nell'ambito della Nota 51.

Con l'aggiornamento del 31 maggio 2023 della Nota 51 è stata inclusa l'associazione preconstituita tra un antagonista del GnRH somministrabile per via orale (relugolix) ed un estro-progestinico (estradiolo emidrato/noretisterone acetato) a dose fissa per il "trattamento fino ad un massimo di 24 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l'opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale. La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica".

Secondo quanto riportato in RCP l'associazione preconstituita di relugolix/estradiolo/noretisterone va assunta una volta al giorno circa alla stessa ora, senza interruzioni. Quando la paziente entra in menopausa si deve considerare la sospensione, in quanto è noto che i fibromi uterini regrediscono con l'inizio della menopausa. E' controindicata l'assunzione concomitante di contraccettivi ormonali; dopo almeno un mese di assunzione alla posologia raccomandata in RCP, l'associazione preconstituita fornisce una contraccezione adeguata. Metodi contraccettivi non ormonali devono essere utilizzati per almeno un mese dopo l'inizio del trattamento.

#### APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

I principali studi che hanno supportato la registrazione di relugolix/estradiolo/noretisterone (R/E/NA) sono due RCT, pubblicati come unico report, che hanno confrontato l'associazione con placebo in pazienti in premenopausa, con età compresa tra 18 e 50 anni, diagnosi ecografica di fibromi uterini, associati a sanguinamento clinicamente rilevante, gli studi LIBERTY 1 e LIBERTY 2. [Al-Hendy A et al. NEJM 2021]

Di seguito se ne riporta il PICOT:

	LIBERTY 1, RCT in doppio cieco di superiorità 1:1:1; n=388	LIBERTY 2, RCT in doppio cieco di superiorità 1:1:1; n=382
<b>P</b>	<p><u>Principali criteri di inclusione:</u> età 18-50 anni, diagnosi ecografica di fibromi uterini, premenopausa, sanguinamento mestruale rilevante (=volume delle perdite di sangue <math>\geq</math> 80 ml per ciclo per 2 cicli o volume <math>\geq</math> 160 ml durante un ciclo, valutato con il metodo dell'ematina alcalina).</p> <p><u>Principali criteri di esclusione:</u> z score alla DXA <math>-2,0</math> DS, alla colonna, anca o collo del femore, terapia ormonale, altre cause di sanguinamento uterino, storia di TVP o EP, trombofilia, presenza di malattie CV.</p>	
<b>I*</b>	R/E/NA, n= 132 R per 12 sett. poi R/E/NA per 12 settimane, n= 128	R/E/NA, n= 125 R per 12 sett. poi R/E/NA per 12 settimane, n= 127
<b>C*</b>	Placebo, n= 127	Placebo n= 129
<b>O</b>	<p><b>1° di efficacia:</b> percentuale di pazienti responder (=volume perdite ematiche <math>&lt;80</math> ml e riduzione del volume dei fibromi <math>\geq 50\%</math>)</p> <p><b>Principali 2° di efficacia:</b> percentuale di pazienti in amenorrea, variazione del volume delle perdite di sangue durante il ciclo mestruale, impatto del sanguinamento e fastidio pelvico, percentuale di pazienti con anemia, variazione del punteggio relativo al dolore, variazione del volume del fibroma ed uterino.</p>	
<b>T</b>	24 settimane	

I due studi hanno arruolato pazienti con un'età media di 42 anni circa, 2/3 circa delle quali con un volume medio delle perdite ematiche mestruali  $<225$  ml e con un livello medio di emoglobina pari a 11 g/dl. Oltre il 70% delle pazienti riferiva un punteggio NRS relativo al dolore associato ai fibromi  $\geq 4$ .

Entrambi gli studi hanno valutato l'associazione somministrata secondo uno schema che prevedeva sin da subito la co-somministrazione delle sue componenti (schema registrato) e uno sequenziale in cui relugolix era somministrato da solo per le prime 12 settimane e poi associato a estradiolo e noretisterone per le 12 settimane successive.

**Risultati principali:**

**Percentuale di pazienti responder (esito primario):** lo schema di somministrazione sequenziale R per 12 settimane, seguito da R/E/NA per altre 12 settimane ha ottenuto, rispettivamente, una percentuale pari all'80% nello studio LIBERTY 1 ed al 73% nello studio LIBERTY 2; lo schema in cui l'associazione R/E/NA è stata utilizzata da subito ha ottenuto una percentuale pari al 73% nello studio LIBERTY 1 ed al 71% nello studio LIBERTY 2; le percentuali di responder con placebo sono state, rispettivamente, pari al 19% nello studio 1 e al 15% nello studio 2.

In entrambi gli studi i due schemi di R/E/NA sono risultati statisticamente superiori al placebo:

- nello studio **LIBERTY 1** la differenza assoluta tra i bracci è stata pari a:

R/E/NA vs placebo: +55% [95% CI da 44 a 65]

R seguito da R/E/NA vs placebo: +61% [95% CI da 51 a 70]

- nello studio **LIBERTY 2** la differenza assoluta tra i bracci è stata pari a:

R/E/NA vs placebo: +56% [95% CI da 46 a 66]

R seguito da R/E/NA vs placebo: +58% [95% CI da 49 a 68]

**Esiti secondari principali:**

La Tabella 3, tratta dal report degli studi LIBERTY, riassume i risultati relativi agli esiti secondari principali.

**Tabella 3.** Risultati relativi agli esiti secondari principali valutati negli studi LIBERTY [estratto da Tabella 2, Al-Hendy A et al. NEJM 2021]

End Point	Trial L1			Trial L2		
	Placebo (N=127)	Relugolix Combination Therapy (N=128)	Delayed Relugolix Combination Therapy (N=132)	Placebo (N=129)	Relugolix Combination Therapy (N=125)	Delayed Relugolix Combination Therapy (N=127)
Amenorrhea over last 35 days of treatment period — no. (%)	7 (6)	67 (52)	76 (58)	4 (3)	63 (50)	63 (50)
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points		47 (37 to 56)			47 (38 to 57)	
P value vs. placebo		<0.001			<0.001	
Percent change from baseline to wk 24 in menstrual blood-loss volume	-23.2±4.6	-84.3±4.7	-88.2±4.6	-15.1±5.5	-84.3±5.5	-89.4±5.7
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points		-61.1 (-73.5 to -48.6)			-69.2 (-84.1 to -54.3)	
P value vs. placebo		<0.001			<0.001	
Change from baseline to wk 24 in Bleeding and Pelvic Discomfort scale score	-16.1±2.8	-45.0±2.9	-51.3±2.9	-18.3±2.9	-51.7±2.9	-48.9±3.0
Difference vs. placebo (95% CI)		-28.9 (-36.3 to -21.5)			33.4 (-41.2 to -25.5)	
P value vs. placebo		<0.001			<0.001	
Participants with anemia at baseline and an increase in hemoglobin level of >2 g/dl at wk 24 — no. (%)†	5/23 (22)	15/30 (50)	18/32 (56)	2/37 (5)	19/31 (61)	18/31 (58)
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points		28 (4 to 53)			56 (37 to 75)	
P value vs. placebo		0.04			<0.001	
Maximum numerical rating scale score ≤1 over last 35 days of treatment period among participants in pain-evaluation subgroup — no. (%)‡	7/69 (10)	25/58 (43)	27/65 (42)	14/82 (17)	32/68 (47)	24/58 (41)
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points		33 (18 to 48)			30 (16 to 44)	
P value vs. placebo		<0.001			<0.001	
Percent change from baseline to wk 24 in volume of primary uterine fibroid	-0.3±5.4	-12.4±5.6	-22.7±5.5	-7.4±5.9	-17.4±5.9	-30.2±6.3
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points		-12.1 (-26.3 to 2.0)			-10.0 (-25.8 to 5.8)	
P value vs. placebo§		0.09			0.22	
Percent change from baseline to wk 24 in uterine volume	2.2±3.0	-12.9±3.1	-17.9±3.0	-1.5±3.4	-13.8±3.4	-17.7±3.5
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points		-15.1 (-23.0 to -7.3)			-12.2 (-21.3 to -3.2)	
P value vs. placebo		<0.001			0.008	

Entrambi gli schemi di trattamento attivo sono risultati superiori al placebo rispetto agli esiti secondari principali valutati, fatta eccezione per la variazione del volume del fibroma, rispetto alla quale la differenza è risultata non statisticamente significativa.



**Sicurezza.** La Tabella 4, tratta dal report degli studi LIBERTY riassume i principali eventi avversi osservati.

**Tabella 4.** Principali eventi avversi riportati negli studi LIBERTY [estratto da Tabella 3, Al-Hendy A et al. NEJM 2021]

Event	Trial L1			Trial L2		
	Placebo (N=127)	Relugolix Combination Therapy (N=128)	Delayed Relugolix Combination Therapy (N=132)	Placebo (N=129)	Relugolix Combination Therapy (N=126)	Delayed Relugolix Combination Therapy (N=126)
	<i>number of participants with event (percent)</i>					
Any adverse event	84 (66)	79 (62)	96 (73)	76 (59)	76 (60)	90 (71)
Adverse event leading to discontinuation	5 (4)	7 (5)	16 (12)	6 (5)	3 (2)	14 (11)
Serious adverse event	2 (2)	7 (5)	3 (2)	4 (3)	1 (1)	2 (2)
Adverse event reported in >5% of participants in any group						
Hot flash	10 (8)	14 (11)	47 (36)	5 (4)	7 (6)	44 (35)
Headache	19 (15)	14 (11)	14 (11)	15 (12)	11 (9)	28 (22)
Hypertension	0	7 (5)	3 (2)	4 (3)	5 (4)	7 (6)
Arthralgia	4 (3)	4 (3)	7 (5)	4 (3)	1 (1)	8 (6)
Cough	7 (6)	1 (1)	0	4 (3)	0	1 (1)
Nausea	6 (5)	4 (3)	5 (4)	10 (8)	6 (5)	4 (3)
Upper respiratory tract infection	3 (2)	1 (1)	7 (5)	7 (5)	6 (5)	3 (2)
Anemia	6 (5)	4 (3)	0	8 (6)	2 (2)	2 (2)
Fatigue	5 (4)	4 (3)	6 (5)	2 (2)	1 (1)	7 (6)

Gli eventi avversi segnalati con maggior frequenza sono rappresentati da vampate e cefalea; seppur in assenza di una valutazione statistica delle differenze fra i bracci (il dato è stato analizzato esclusivamente in modo quantitativo), entrambi gli eventi avversi sono stati segnalati in una percentuale numericamente maggiore di pazienti con lo schema sequenziale rispetto sia allo schema fisso, in cui relugolix è stato somministrato da subito insieme alla componente estro-progestinica, che al placebo. Per tale ragione tale schema a fronte di un'efficacia paragonabile è stato l'unico approvato.

A dicembre 2022 sono stati pubblicati i risultati dello studio di estensione in cui R/E/NA è stato somministrato fino a 28 settimane (per un periodo totale di osservazione fino a 52 settimane). [Al-Hendy A et al 2022]

Sono state arruolate nell'estensione le pazienti che avevano completato i due studi LIBERTY e che secondo gli sperimentatori non necessitavano di altri trattamenti per i fibromi.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di responder, definite come le donne che avevano raggiunto/mantenuto un volume delle perdite mestruali < 80 ml ed una diminuzione del volume delle perdite ≥ 50% rispetto al baseline degli studi LIBERTY, negli ultimi 35 giorni di trattamento.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di donne che avevano raggiunto o erano rimaste in amenorrea negli ultimi 35 giorni di trattamento e la percentuale di donne che presentavano valori di emoglobina ≤ 10,5 g/dl al baseline degli studi LIBERTY e che alla settimana 52 avevano ottenuto un aumento > 2 g/dl.

Delle 610/770 (79,2%) pazienti che hanno completato gli studi LIBERTY, 477 sono entrate nell'estensione; di queste 476 sono state trattate e 363 hanno completato le 52 settimane. Tutte le pazienti durante l'estensione hanno assunto R/E/NA secondo lo schema fisso.

Rispettivamente, l'87,7% delle pazienti che erano già in trattamento con la combinazione R/E/NA secondo schema fisso, il 79,9% di quelle inizialmente randomizzate allo schema di terapia sequenziale ed il 75,6% di quelle inizialmente randomizzate a placebo presentava i criteri di risposta negli ultimi 35 giorni di trattamento.

Complessivamente, il 70,6% delle donne era in amenorrea; il 59,0% delle donne che presentavano valori di emoglobina ≤ 10,5 g/dl al baseline degli studi LIBERTY aveva ottenuto un aumento > 2 g/dl alla settimana 52. Anche durante l'estensione gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati rappresentati da cefalea (6,7% delle pazienti provenienti dal placebo, 3,7% delle pazienti che hanno proseguito con R/E/NA secondo schema fisso e 4,7% delle pazienti provenienti dallo schema sequenziale) e vampate (7,9% delle pazienti provenienti dal placebo, 2,5% delle pazienti che hanno proseguito con R/E/NA secondo schema fisso e nessuna delle pazienti provenienti dallo schema sequenziale).

**3.1. CBD soluzione orale al 10%: sospensione del Decreto ministeriale relativo alla collocazione nella Tabella dei medicinali sezione B DPR 309/90**

**DECISIONE DELLA CRF**

Facendo seguito alla pubblicazione nella G.U. n. 194 del 21.08.2023 del Decreto Ministeriale 7 agosto 2023 di Revoca del Decreto 28 ottobre 2020 di «Sospensione dell'entrata in vigore del decreto 1° ottobre 2020, recante: "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis"», che aveva comportato la collocazione della soluzione orale di cannabidiolo al 10% nella Tabella dei medicinali sezione B di cui al DPR 309/90 e successive modifiche, con obbligo di registrazione nel registro entrata e uscita stupefacenti, la Commissione Regionale del Farmaco nella riunione del 07 settembre 2023 aveva deciso di:

- a. mantenere la dispensazione del farmaco attraverso l'erogazione diretta;
- b. prevedere un percorso per cui nel periodo di validità del Piano terapeutico, le singole prescrizioni del farmaco (mediante ricetta cartacea o DEMA), necessarie ai fini dello scarico al momento dell'erogazione nel registro stupefacenti, potessero essere effettuate dal MMG, in modo da evitare al paziente di dover ricorrere mensilmente, nella continuità della terapia, alla prescrizione del neurologo;
- c. elaborare, a partire dal template AIFA, un Piano terapeutico regionale che tenga conto del percorso così definito.

Tuttavia il TAR del Lazio, il 26 ottobre 2023, ha accolto la richiesta di sospensione cautelare del D.M. del 7.08.2023 presentata dall'Associazione ICI -Imprenditori Canapa Italia- ritenendo che non sussistano imminenti rischi per la salute pubblica fino al successivo pronunciamento sull'annullamento del D.M. del 7.08.2023 ed ha fissato per la trattazione del merito del ricorso l'udienza pubblica del 16.01.2024. Nelle more del pronunciamento definitivo il D.M. del 7.08.2023 è sospeso, per cui non può applicarsi e, pertanto, risulta sospeso l'inserimento della soluzione orale di cannabidiolo al 10% nella Tabella dei medicinali sezione B di cui al DPR 309/90.

Pertanto, la Commissione Regionale del Farmaco, in coerenza con quanto disposto dal TAR del Lazio, ha deciso di sospendere temporaneamente le decisioni di cui ai punti b. , c. sopra riportati.

La decisione definitiva verrà adottata sulla base di quanto verrà disposto dal TAR del Lazio nella seduta di gennaio 2024.

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