



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 17 dicembre 2020 ore 14:30 – 17:50

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi.

1.1 Approvazione del verbale della seduta del 05 novembre 2020

E' approvato all'unanimità il verbale della riunione del 05 novembre us.

1.2 Aggiornamenti sulla terapia della COVID-19

Il Coordinatore della CRF informa la Commissione che recentemente il Ministero della Salute ha prodotto un documento sulla Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

Il Documento rappresenta un riferimento per la presa in carico sul territorio dei pazienti con COVID-19 da parte di coloro, MMG, USCA, ... che sono coinvolti nella gestione della patologia in pazienti assistiti a domicilio; definisce i diversi stadi di gravità e individua i criteri per il riferimento dei pazienti allo specialista/per il loro ricovero. Fa inoltre il punto sulla strategia terapeutica da attuare, formulando raccomandazioni in accordo con AIFA rispetto alle singole classi di farmaci. Il documento è disponibile al link <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77456&parte=1%20&serie=null>.

AIFA ha:

- aggiornato le Schede di valutazione dei farmaci: idrossiclorochina, eparine a basso peso molecolare;
- pubblicato le Schede di valutazione su corticosteroidi e remdesivir

per la terapia della COVID-19 al fine di tenere conto della letteratura più recente pubblicata.

Ha, inoltre, prodotto due documenti di raccomandazioni sulla terapia farmacologica: uno riguarda il setting domiciliare ed uno il setting ospedaliero. Entrambi i documenti riportano in modo sintetico raccomandazioni rispetto all'uso delle diverse classi di farmaci/singoli principi attivi proposti per la terapia della malattia basate sulle prove di efficacia e sicurezza disponibili al momento attuale.

I documenti sono disponibili al link: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Il Servizio Assistenza Territoriale con propria Nota ha inviato alle Aziende sanitarie della Regione i documenti prodotti da Ministero della Salute ed AIFA ai fini del recepimento ed implementazione.

1.3 Programmazione riunioni per l'anno 2021

La Commissione Regionale del Farmaco in scadenza a dicembre 2020 è stata prorogata fino a 3 mesi dal termine della emergenza legata alla pandemia da SARS-CoV2 con Determina n. 22770 del 18 dicembre 2020.

La CRF ha approvato il calendario delle riunioni del periodo gennaio – aprile 2021.

2.1 Aggiornamenti sulle valutazioni GReFO

FARMACI PER IL TUMORE A CELLULE RENALI (RCC) AVANZATO IN PRIMA LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pembrolizumab in associazione ad axitinib per il “trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato negli adulti” esprime parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco, alla quale AIFA ha riconosciuto l’innovatività condizionata, ed approva le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO di seguito riportate.

Si riportano, inoltre, le raccomandazioni aggiornate sui farmaci della 1° linea di terapia del tumore a cellule renali, precedentemente inserite in prontuario (cabozantinib, sunitinib) secondo gli scenari clinici definiti dal panel (categoria di rischio intermedia/sfavorevole e favorevole).

Setting: 1° linea di terapia categoria di rischio di progressione rapida *intermedio-sfavorevole*

Trattamento: pembrolizumab + axitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio di progressione rapida **intermedio-sfavorevole**, l’associazione **pembrolizumab+axitinib**, in prima linea di terapia, deve essere utilizzata”.

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

Trattamento: cabozantinib

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

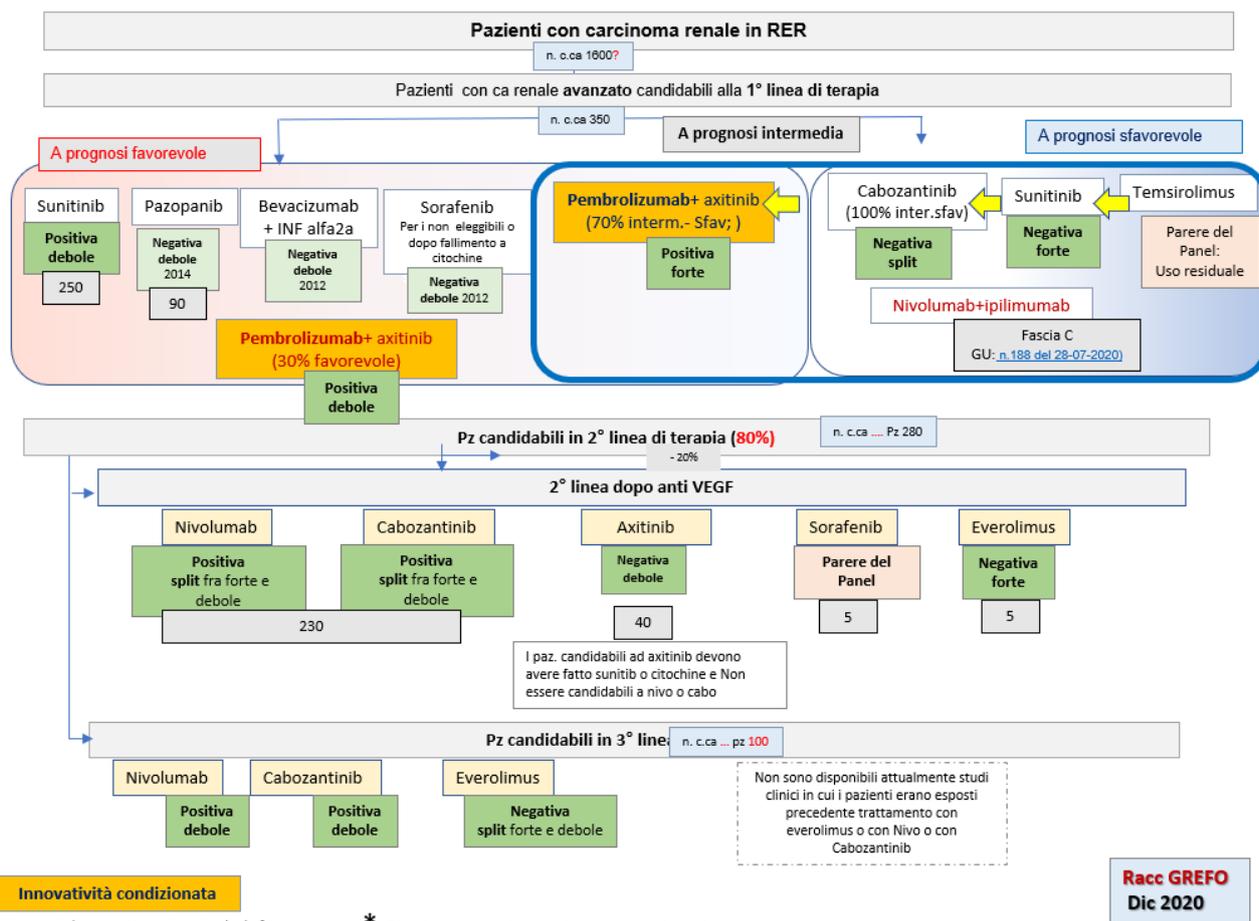
Raccomandazione **NEGATIVA SPLIT (fra forte e debole)** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE/INCERTO**

Trattamento: sunitinib

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

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE**

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la 1° linea di terapia del tumore a cellule renali. Focus sui trattamenti per la categoria di rischio **intermedio-sfavorevole**



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

Setting: 1° linea di terapia, categoria di rischio di progressione rapida favorevole

Trattamento: pembrolizumab + axitinib

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

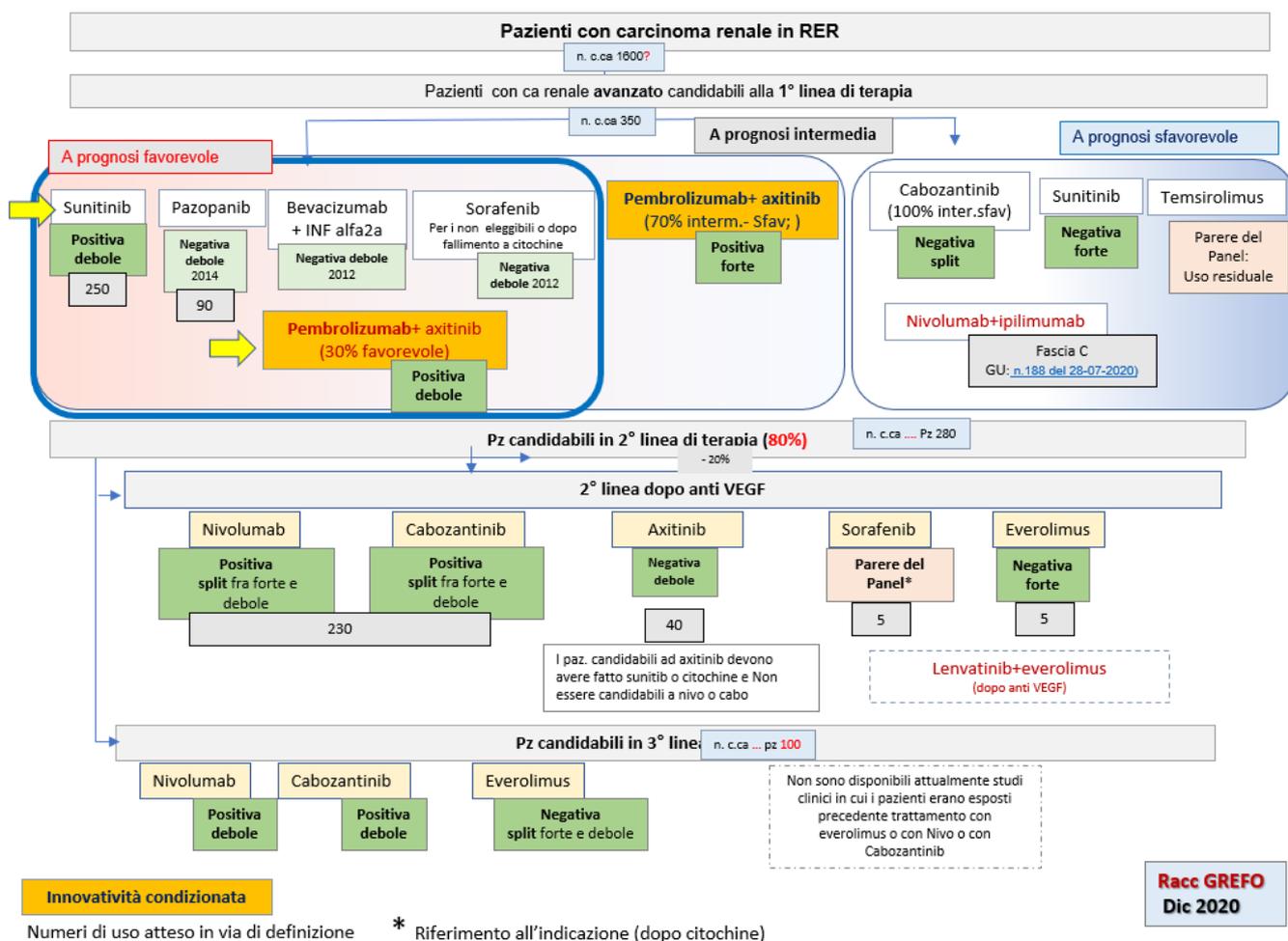
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE**

Trattamento: sunitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato, con rischio di progressione rapida **favorevole**, **Sunitinib** in prima linea di terapia può 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**

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la 1° linea di terapia del tumore a cellule renali. Focus sui trattamenti per la categoria di rischio **favorevole**



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

Indicatori di uso atteso: in fase di aggiornamento.

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA MAMMELLA LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO, HER2 NEGATIVO, E CON MUTAZIONI DELLA LINEA GERMINALE BRCA1/2

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per olaparib per il "trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2, dopo precedente trattamento con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico" esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione secondo i criteri di rimborsabilità SSN definiti da AIFA in fase di negoziazione.

Tali criteri, in accordo con quanto richiesto dalla stessa ditta produttrice, restringono l'uso del farmaco, rispetto all'indicazione registrata (EMA), al sottogruppo di pazienti ormono-negative (pazienti triplo negative).

La CRF approva la raccomandazioni formulate dal Panel GREFO, come di seguito riportato.

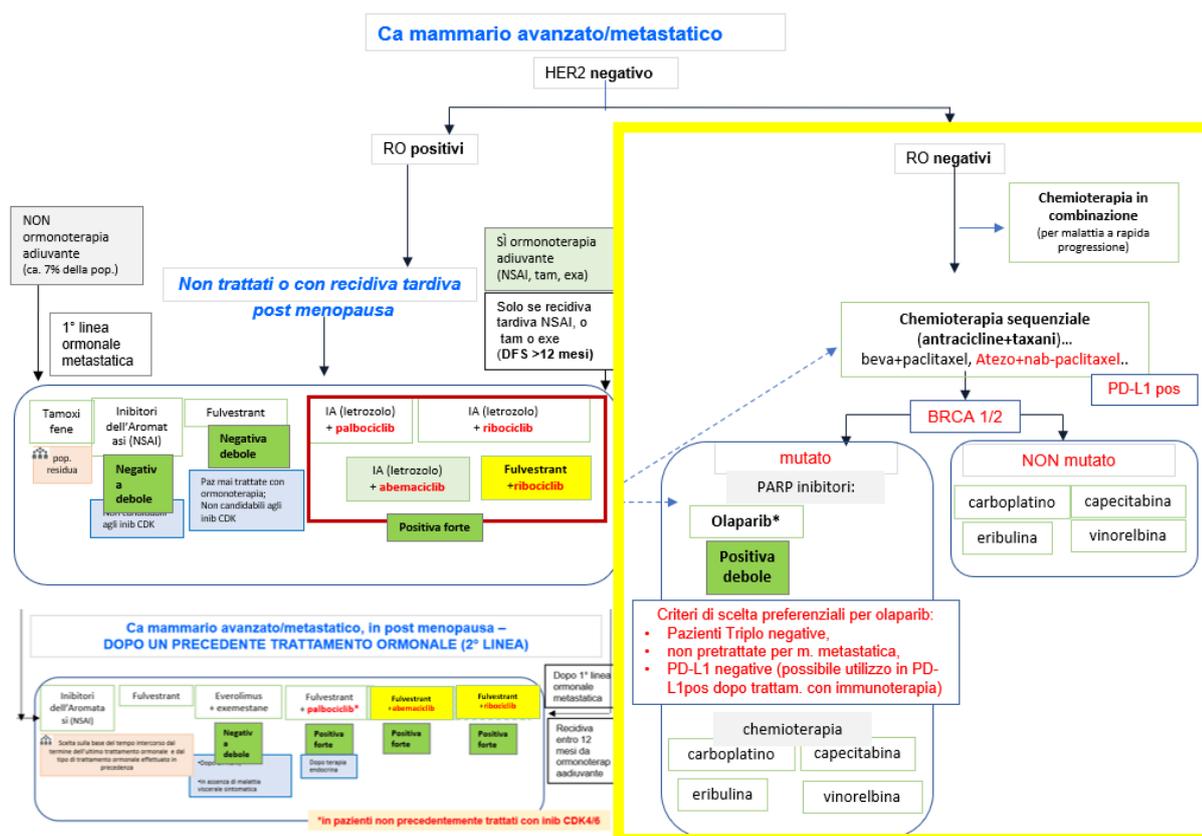
Trattamento: olaparib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo e recettori ormonali (RO) negativi, con mutazioni della linea germinale BRCA1/2, olaparib in monoterapia, dopo precedente trattamento* con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, può 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**

* se eleggibili al trattamento con antracicline e taxano

Figura 3. flow chart per la definizione del posto in terapia di **olaparib** nel tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2, e ormono-negative, dopo precedente trattamento con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico



*olaparib: rimborsabilità richiesta dalla Ditta solo per pazienti triplo negativi

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

2.2. Dupilumab, estensione delle indicazioni: dermatite atopica negli adolescenti; trattamento dell'asma allergico grave con infiammazione di tipo 2; trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale
DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per dupilumab nelle estensioni delle indicazioni terapeutiche al:

- trattamento della dermatite atopica grave negli adolescenti (12-17 anni di età) candidati alla terapia sistemica. Per tale indicazione al farmaco è stata riconosciuta l'innovatività e sono disponibili in classe H le confezioni da 2 siringhe preriempite o 2 penne preriempite da 300 mg o 200 mg, prescrivibili attraverso il Registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento e di valutazione dell'efficacia. Il regime di fornitura del farmaco è RNRL;

- trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma grave con infiammazione di tipo 2 in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalatori a dosaggio alto e un altro medicinale per il trattamento di mantenimento dell'asma. Per questa indicazione sono disponibili in classe A le confezioni da 1 siringa preriempita da 300 mg o da 200 mg e da 1 penna preriempita da 200 mg, prescrivibili attraverso un Piano terapeutico cartaceo del quale AIFA ha definito il template. Il regime di fornitura è RRL;
- trattamento in aggiunta a corticosteroidi intranasali di adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia. Per questa indicazione è disponibile in classe A la confezione da 1 penna preriempita da 200 mg, prescrivibile attraverso un Piano terapeutico cartaceo del quale AIFA ha definito il template. Il regime di fornitura è RRL;

Gli specialisti prescrittori sono individuati negli strumenti prescrittivi associati a ciascuna indicazione terapeutica.

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle nuove indicazioni di cui sopra.

Ai fini della individuazione dei Centri prescrittori per tali indicazioni la CRF ritiene di:

- confermare, rispetto alla indicazione nel trattamento della dermatite atopica grave negli adolescenti, i Centri prescrittori già individuati per l'adulto al momento dell'inserimento del farmaco in Prontuario. Tali Centri sono già attivi sul relativo Registro AIFA web based;
- riservare la prescrizione come terapia aggiuntiva nell'asma grave con infiammazione di tipo 2 agli specialisti pneumologo e allergologo/immunologo operanti in U.O. di pneumologia, allergologia o medicina interna con documentata esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma grave identificati dalle Aziende sanitarie, in analogia con quanto già previsto per mepolizumab, omalizumab e benralizumab e nel rispetto degli specialisti prescrittori individuati dal Piano terapeutico cartaceo AIFA che dovrà essere impiegato per la prescrizione di dupilumab per questa indicazione terapeutica;
- riservare la prescrizione nel trattamento in add on ai corticosteroidi intranasali della CRSwNP grave alle U.O. di Otorinolaringoiatria individuate in accordo con le Aziende Sanitarie. La CRF ritiene che in considerazione della possibilità che la rinosinusite con poliposi possa coesistere con altre condizioni infiammatorie di tipo 2 (es. asma, dermatite atopica) occorra favorire la presa in carico dei pazienti da parte dello specialista che gestisce la patologia predominante.

La CRF ritiene, quindi, che possano essere presi in carico direttamente da parte delle UO otorinolaringoiatria individuate i pazienti che presentano i criteri di eleggibilità definiti nel Piano terapeutico cartaceo AIFA e che:

- sono in recidiva dopo una precedente chirurgia per poliposi nasale;
 - presentano esclusivamente una CRSwNP non associata ad altre patologie riconducibili ad infiammazione di tipo 2;
 - presentano una CRSwNP associata ad asma non grave.
- definire un Piano terapeutico regionale a partire dal template AIFA per la prescrizione di dupilumab nel trattamento add on della CRSwNP al fine di allineare durata del Piano ai follow up previsti ai fini della valutazione dell'efficacia e tollerabilità del trattamento e di includere l'informazione rispetto all'assenza di dati relativi al trattamento in associazione con altri anticorpi monoclonali per le possibili patologie concomitanti a carico della cute (dermatite atopica) o delle vie respiratorie (asma);
 - mantenere la erogazione del farmaco mediante esclusiva Distribuzione Diretta per tutte le indicazioni.

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

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante che inibisce la trasduzione del segnale dell'interleuchina 4 (IL-4) e dell'interleuchina 13 (IL-13) legandosi ai recettori di tipo I (IL-4R) e di tipo II (IL-4R alfa/IL-13Ralfa). Le due citochine sono fattori fondamentali di malattie infiammatorie umane di tipo 2 come la dermatite atopica, l'asma e la CRSwNP. Il blocco della via IL-4/IL-13 riduce i mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Il farmaco è stato negoziato nel 2018 per il trattamento della dermatite atopica grave dell'adulto, indicazione per la quale AIFA ha riconosciuto la innovatività. Recentemente sono state negoziate le estensioni di indicazioni al:

- trattamento della dermatite atopica grave negli adolescenti a partire dai 12 anni di età, per la quale è stata riconosciuta la innovatività, in analogia a quanto avvenuto per l'adulto;
- trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma grave con infiammazione di tipo 2 in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalatori a dosaggio alto e un altro medicinale per il trattamento di mantenimento dell'asma;
- trattamento in aggiunta a corticosteroidi intranasali di adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Per ciascuna indicazione terapeutica AIFA ha individuato criteri di eleggibilità al trattamento che sono esplicitati nei rispettivi strumenti prescrittivi (Registro web based per la dermatite atopica; Piani terapeutici cartacei per l'asma e la rinosinusite cronica con poliposi nasale), che definiscono anche gli specialisti prescrittori. Inoltre, alle singole indicazioni sono associati confezionamenti distinti del farmaco.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

a. Dermatite atopica grave negli adolescenti (12-17 anni) [indicazione negoziata per le confezioni: 2 siringhe o 2 penne preriempite da 300 mg o da 200 mg]

L'estensione di indicazioni si basa principalmente sui risultati dello studio **R668-AD-1526, LIBERTY AD ADOL** (Simposon EL et al. JAMA Dermatol 2020), un RCT di fase III condotto in 251 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni, con dermatite atopica moderata/grave non controllata dalla terapia topica o per i quali la terapia topica non era clinicamente indicata. Dupilumab somministrato ogni 2 settimane (posologia: dose di carico di 400 mg seguita da 200 mg a settimane alterne se il peso era < 60 kg o dose di carico 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne se il peso era ≥ 60 kg) oppure ogni 4 settimane (posologia: dose di carico 600 mg seguita da 300 mg ogni 4 settimane) è stato confrontato con placebo. Sia i pazienti randomizzati a trattamento attivo che quelli randomizzati al placebo dovevano contestualmente applicare un emolliente sulle aree cutanee interessate da dermatite.

Lo studio è durato 16 settimane; gli **esiti coprimari**, entrambi valutati a 16 settimane, erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che raggiungevano uno score IGA¹ di 0 o 1 e dalla percentuale di pazienti che otteneva un miglioramento di almeno il 75% rispetto al baseline del punteggio sulla scala Eczema Area and Severity Index (EASI-75)². Gli **esiti secondari principali** erano rappresentati da: variazione percentuale dello score EASI; variazione del punteggio relativo alla massima intensità del prurito sulla Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)³; percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 3 punti del punteggio NRS o di almeno 4 punti del punteggio NRS del prurito rispetto al baseline.

I pazienti arruolati avevano una età media di 14,5 anni, il 53,6% presentava in concomitanza asma tipo 2, il 60,8% allergie alimentari; il 65,6% rinite allergica; il 92% dei pazienti presentava almeno una patologia su base allergica concomitante alla dermatite. L'EASI score medio era pari a 35,5 e l'IGA score era di 3 nel

¹ **Investigator's Global Assessment score:** va da 0 a 4; a punteggio più alto corrisponde maggior gravità; la variazione minima clinicamente rilevante non è stabilita

² **Eczema Area and Severity Index (EASI) score:** va da 0 a 72 e viene calcolato tenendo conto dell'estensione, localizzazione delle lesioni e del loro aspetto in termini di presenza di eritema, lichenificazione, escoriazione, edema/papule; a punteggio più alto corrisponde maggior gravità. La variazione minima clinicamente rilevante è di 6,6 punti

³ **Peak pruritus Numerical Rating Scale (NRS) score:** valuta la massima intensità del prurito nelle precedenti 24 h su una scala che va da 0 a 10. I valori più alti indicano un prurito più intenso. La variazione minima clinicamente rilevante è di 4 punti.

46,2% dei pazienti e di 4 nel 53,8%. In media era interessato da dermatite il 56,5% della superficie corporea.

Principali risultati:

Esiti coprimari (valutati a 16 settimane):

Percentuale di pazienti con IGA score 0 o 1: il 24,4% dei pazienti con dupilumab ogni 2 settimane ed il 17,9% con dupilumab ogni 4 settimane ha raggiunto un IGA score di 0 o 1 vs il 2,4% con placebo. Entrambi gli schemi di somministrazione sono risultati superiori al placebo:

- differenza assoluta per lo schema ogni 2 settimane vs placebo: 22,0% [95% CI 12,2-31,9];
- differenza assoluta per lo schema ogni 4 settimane vs placebo: 15,5% [95% CI 6,7-24,3].

Percentuale di pazienti che raggiungono un EASI-75: il 41,5% dei pazienti con dupilumab ogni 2 settimane ed il 38,1% con dupilumab ogni 4 settimane aveva raggiunto a 16 settimane un EASI-75 vs l'8,2% con placebo. Entrambi gli schemi di somministrazione sono risultati superiori al placebo:

- differenza assoluta per lo schema ogni 2 settimane vs placebo: 33,2% [95% CI 21,1-45,4];
- differenza assoluta per lo schema ogni 4 settimane vs placebo: 29,9% [95% CI 17,9-41,8].

Principali esiti secondari (valutati a 16 settimane):

Variatione percentuale dello score EASI vs baseline: il punteggio EASI si è ridotto del 65,9% con dupilumab ogni 2 settimane e del 64,8% con dupilumab ogni 4 settimane vs una riduzione del 23,3% ottenuta nel braccio placebo. Entrambi gli schemi di somministrazione sono risultati superiori al placebo:

- differenza assoluta per lo schema ogni 2 settimane vs placebo: -42,3% [95% CI da -55,6 a -29,0];
- differenza assoluta per lo schema ogni 4 settimane vs placebo: -41,2% [95% CI da -54,4 a -28,0].

Variatione percentuale del punteggio sulla scala NRS: il punteggio NRS si è ridotto del 47,9% con dupilumab ogni 2 settimane e del 45,5% con dupilumab ogni 4 settimane vs una riduzione del 19% con placebo. Entrambi gli schemi di somministrazione sono risultati superiori al placebo:

- differenza assoluta per lo schema ogni 2 settimane vs placebo: -29,0 [95% CI da -39,5 a -18,4];
- differenza assoluta per lo schema ogni 4 settimane vs placebo: -26,5 [95% CI da -37,5 a -15,6].

Percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 3 punti del punteggio NRS del prurito vs baseline: è risultata significativamente più elevata con entrambi gli schemi di dupilumab rispetto al braccio placebo, così come la percentuale di pazienti **con un miglioramento ≥ 4 punti del punteggio NRS del prurito vs baseline**. In entrambi i casi va comunque osservato che le percentuali di pazienti che hanno raggiunto l'outcome è risultata numericamente più elevata con lo schema ogni 2 settimane, anche se lo studio non era disegnato per valutare differenze tra i due schemi in termini di risposta. E' stata, infatti, registrata la posologia a schema ravvicinato.

Di seguito si riportano i risultati ottenuti per i due esiti secondari:

La **percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 3 punti del punteggio NRS del prurito vs baseline** è stata del 48,8% con dupilumab ogni 2 settimane e del 38,6% con lo schema ogni 4 settimane vs 9,4% con placebo, con una differenza assoluta vs placebo pari, rispettivamente, al 39,4% [95% CI da 26,9 a 51,8] e al 29,1% [95% CI da 17,0 a 41,3].

La **percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 4 punti del punteggio NRS del prurito vs baseline** è stata del 36,6% con dupilumab ogni 2 settimane e del 26,5% con lo schema ogni 4 settimane vs 4,8% con placebo, con una differenza assoluta vs placebo pari, rispettivamente, al 31,8 [95% CI da 20,5 a 43,2] e al 21,7% [95% CI da 11,2 a 32,3].

Complessivamente il farmaco è risultato ben tollerato; non si sono osservati eventi avversi inattesi.

b. Trattamento add on dell'asma grave di tipo 2 [indicazione negoziata per le confezioni: 1 siringa preriempita da 300 mg o da 200 mg; 1 penna preriempita da 200 mg]

L'infiammazione di tipo 2 è caratterizzata dalla produzione di IL-4, IL-5 e IL-13, spesso in risposta ad allergeni, da eosinofilia, da aumento dei valori del FeNO⁴. Si riscontra nel 50% circa dei pazienti con asma grave ed è spesso associata ad atopia. Nell'asma grave di tipo 2 è possibile riscontrare refrattarietà ai corticosteroidi orali (OCS).

Le Linee Guida GINA (aggiornamento 2020) collocano dupilumab (anti-IL4R/IL13R) al 5° step, come add on alla terapia per i pazienti con asma di tipo 2 non controllato dalla terapia inalatoria massimale.

L'indicazione di dupilumab in questo setting è stata autorizzata da EMA sulla base dei risultati di 2 RCT principali di fase III, in cui l'efficacia e sicurezza del farmaco è stata valutata rispetto al placebo, in add on alla terapia massimale:

- a. **studio QUEST** (Castro M et al. 2018): ha arruolato 1.902 pazienti di età ≥ 12 anni, con diagnosi clinica di asma persistente da almeno 12 mesi, non adeguatamente controllato (≥ 1 riacutizzazione dell'asma nei 12 mesi precedenti che aveva richiesto ricovero, accesso al PS, o trattamento con OCS per almeno 3 giorni) dalla terapia in corso con ICS a dosi moderate/alte (fluticasone propionato ad una dose complessiva di almeno 500 mcg/die o equivalente) associato a fino a 2 ulteriori controller (es. LABA o LTRA). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dupilumab (DUPI) alla posologia di 200 mg ogni 2 settimane (dose di carico 400 mg), o di 300 mg ogni 2 settimane (dose di carico 600 mg) oppure placebo in add on alla terapia di fondo in corso; alla randomizzazione i pazienti sono stati stratificati in base alla conta degli eosinofili allo screening, all'età, al paese di provenienza ed alla dose di corticosteroidi inalatorio assunta. I pazienti arruolati avevano un FEV₁ medio pari al 58% dell'atteso, una reversibilità del 26%, un numero medio di riacutizzazioni nel precedente anno di 2; l'82% aveva una anamnesi di atopia/allergia, il 23% presentava anche poliposi nasale. I pazienti avevano una conta media degli eosinofili di 360 cellule/mmc e un valore di FeNO medio di 35 ppb. Lo studio è durato 52 settimane. Gli esiti coprimari erano rappresentati dal tasso annualizzato di riacutizzazioni di asma gravi (definite come un peggioramento dell'asma che ha richiesto: l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni, l'accesso al PS per asma con somministrazione di un corticosteroidi sistemico; il ricovero per asma) e dalla variazione assoluta del FEV₁ pre-broncodilatatore, misurato a 12 settimane;
- a. **studio VENTURE** (Rabe KF et al 2018): lo studio ha arruolato 210 pazienti di età ≥ 12 anni, con diagnosi di asma, in trattamento regolare con corticosteroidi per os [OCS] a posologie comprese tra 5-35 mg/die di prednisone (o equivalente) nei 6 mesi precedenti, ICS ad alte dosi (>500 mcg die di fluticasone propionato o equivalente) e fino a 2 controller ulteriori (LABA o LRTA) da almeno 3 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere DUPI 300 mg ogni 2 settimane (dose di carico 600 mg) o placebo. I pazienti arruolati avevano un FEV₁ medio prebroncodilatatore del 52,2% rispetto all'atteso, il 34% presentava in concomitanza una poliposi nasale, il 10% allergie alimentari. I pazienti avevano una storia in media di 2 riacutizzazioni gravi nel precedente anno ed erano in trattamento con una dose media di OCS all'ingresso dello studio di 11,81 mg/die di prednisone (o equivalente; 11,26 mg/die dopo ottimizzazione); presentavano una conta degli eosinofili media di 347 ± 307 cellule/mcl ed un valore medio del FeNO di 37,61 ppb. Lo studio è durato 24 settimane; l'**esito primario** era rappresentato dalla riduzione percentuale della dose di corticosteroidi orale dal baseline alla settimana 24, con mantenimento del controllo dell'asma. Il principale esito secondario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che a 24 settimane aveva ridotto la dose dello steroide orale di almeno il 50%.

⁴ **FeNO (fractional concentration of exhaled nitric oxide)**: viene considerato un biomarker; i livelli risultano più elevati nell'asma con infiammazione di tipo 2 ed in alcune altre patologie (es. atopia, bronchite eosinofila, rinite allergica, eczema). Attualmente non ha un ruolo riconosciuto ai fini della diagnosi di asma, né viene raccomandato come parametro su cui basare la scelta terapeutica soprattutto rispetto alla terapia iniziale.

Principali risultati:

a. studio QUEST

Esiti 1°:

Tasso annualizzato di riacutizzazioni gravi valutato a 52 settimane: entrambi i dosaggi di dupilumab sono risultati superiori a placebo. Il tasso di riacutizzazioni è stato pari a 0,52 nel braccio DUPI 300 mg e a 0,46 nel braccio DUPI 200 mg vs 0,97 e 0,87 nei rispettivi bracci placebo di confronto. La differenza assoluta tra DUPI e placebo è stata pari a -0,45 [95% CI da -0,63 a -0,26] per il dosaggio da 300 mg e a -0,42 [95% CI da -0,59 a -0,24] per il dosaggio da 200 mg.

Rispetto al tasso di riacutizzazioni gravi è stata condotta una analisi prepianificata per sottogruppi sulla base della conta degli eosinofili e dei valori del FeNO.

La significatività statistica era mantenuta solo per il dosaggio da 300 mg ogni 2 settimane, nei sottogruppi di pazienti:

- con conta degli eosinofili tra 150 e 300 cellule/mcl e superiore a 300 cellule/mcl
- con valori di FeNO tra 25 e 50 ppb e superiori a 50 ppb (il FeNO non era fattore di stratificazione alla randomizzazione)

I risultati ottenuti col dosaggio da 200 mg ogni 2 settimane sono risultati coerenti con quelli ottenuti con il dosaggio da 300 mg ogni 2 settimane tuttavia in base alla valutazione gerarchica degli esiti utilizzata nello studio sono stati considerati unicamente come descrittivi poiché successivi nella gerarchia ad un esito (tasso annualizzato di riacutizzazioni gravi nei pazienti con conta degli eosinofili < 300 cellule/mcl per il confronto tra il dosaggio di 300 mg ogni 2 settimane e placebo) in cui la differenza assoluta tra dupilumab e placebo è risultata non statisticamente significativa.

Variazione assoluta del FEV₁ pre-broncodilatatore a 12 settimane: entrambi i dosaggi di dupilumab sono risultati superiori a placebo. Nel braccio DUPI 300 mg si ottenuto un incremento del FEV₁ vs baseline di 340 ml, nel braccio DUPI 200 mg di 320 ml vs, rispettivamente, 210 e 180 ml nei bracci placebo di confronto per i rispettivi dosaggi. La differenza assoluta tra DUPI e placebo è stata pari a +130 ml [95% CI da 80 a 180 ml] per il dosaggio da 300 mg e a +140 ml [95% CI da 80 a 190 ml] per il dosaggio da 200 mg. Entrambe le differenze erano clinicamente rilevanti.

b. studio VENTURE (studio di risparmio del corticosteroide)

Riduzione percentuale della dose/die di OCS dal baseline al termine della fase di mantenimento (settimana 24) con mantenimento del controllo dell'asma (esito 1°): nel braccio dupilumab 300 mg ogni 2 settimane si è ottenuta una riduzione media della dose di steroide del 70,1% vs una riduzione del 41,9% nel braccio placebo. Dupilumab è risultato superiore al placebo: la differenza tra i bracci era pari a -28,2% [95% CI da -40,7 a -15,8].

Nella analisi prepianificata per sottogruppi in base alla conta degli eosinofili, la differenza vs placebo nella riduzione della dose degli OCS è risultata significativa nei sottogruppi in cui la conta degli eosinofili era superiore a 150 cellule/mmc; al di sotto di tale valore la differenza vs placebo non era, invece, statisticamente significativa.

Percentuale di pazienti che a 24 settimane aveva ridotto la dose dello steroide orale di almeno il 50% (principale esito secondario): il 79,6% dei pazienti trattati con dupilumab vs il 53,3% nel braccio placebo avevano ridotto di almeno il 50% la dose dell'OCS alla settimana 24; dupilumab è risultato superiore a placebo: OR 3,98 [95% CI da 2,06 a 7,67].

c. Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) [indicazione negoziata per la confezione: 1 penna preriempita da 300 mg]

La rinosinusite cronica negli adulti è una malattia caratterizzata da una infiammazione cronica della mucosa del naso e dei seni paranasali in presenza di due o più sintomi di cui almeno uno rappresentato da ostruzione/congestione nasale o scolo nasale anteriore o posteriore, associati o meno a dolore/pressione al volto e riduzione o perdita dell'olfatto, della durata di almeno 12 settimane; si può presentare con o senza

poliposi (EPOS Fokkens WJ et al. 2020). La rinosinusite con poliposi è caratterizzata da una infiammazione cronica prevalentemente di tipo 2 (immunità innata e adattativa) che è alla base delle manifestazioni cliniche come la formazione dei polipi nasali, l'iperproduzione di muco, l'ostruzione nasale, la perdita dell'olfatto e il dolore facciale. Comunemente si associa ad asma (30%-70% dei casi) ed è direttamente correlata alla sua gravità. E' una malattia recidivante, tenuto conto che il 40%-60% circa di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico endoscopico (ESS) vanno incontro a ricadute a 6 mesi dall'intervento (Adam S Laryngoscope, 2017).

In prima istanza, la diagnosi viene eseguita per via endoscopica con la rilevazione della presenza e la misurazione della dimensione dei polipi, per ogni cavità nasale, attraverso lo score NPS (*Nasal Polyps Score*), in alternativa con una TAC che valuta l'opacizzazione dei seni paranasali ed una stadiazione attraverso lo score Lund-Mackay (punteggio da 0 a 12 per lato).

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

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

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

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

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

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

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

Dupilumab è il primo anticorpo monoclonale autorizzato in Europa come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia; viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 300 mg, poi 300 mg a settimane alterne. Ha ottenuto la rimborsabilità SSN per questa indicazione a dicembre 2020 (GU n. 305 del 9 dicembre 2020).

Più di recente (luglio 2020) l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato per il trattamento della CRSwNP anche omalizumab; è attesa nei prossimi mesi la negoziazione per la rimborsabilità SSN da parte di AIFA.

Gli studi considerati dal CHMP di EMA per la registrazione di dupilumab nel trattamento della CRSwNP grave sono due RCT di fase 3: LIBERTY NP SINUS-24 (N= 276 pazienti) della durata di 24 settimane e LIBERTY NP SINUS-52 (N=448 pazienti) della durata di 52 settimane, pubblicati come unico report (Bachert C et al. Lancet 2019). Gli studi, in doppio cieco, hanno confrontato dupilumab (DUPI) con placebo, in *add on* alla terapia standard con corticosteroidi intranasali (INCS).

I criteri di eleggibilità erano uguali per entrambi gli RCT: età \geq 18 aa, polipi nasali bilaterali e sintomi di rinosinusite cronica, nonostante il trattamento con INCS prima della randomizzazione, trattamento con OCS nei 2 anni precedenti (o controindicazione medica agli OCS) o precedente chirurgia seno-nasale; punteggio bilaterale NPS (*Nasal Polyp Score*) all'endoscopia \geq 5 (punteggio massimo: 8), con uno score minimo di 2 per ciascuna narice + almeno 2 dei seguenti sintomi: congestione nasale o ostruzione (*patient-assessed*

symptom severity score ≥ 2 su 3 e punteggio medio settimanale ≥ 1 alla randomizzazione, dove 0 corrispondeva a nessun sintomo, 1 a sintomi lievi, 2 a sintomi moderati e 3 a sintomi gravi), perdita dell'olfatto o scolo nasale (anteriore o posteriore)

I criteri di esclusione principali erano rappresentati da: $FEV_1 \leq 50\%$, arruolamento in altro studio su DUPI.

Il disegno degli studi prevedeva l'arruolamento di pazienti che presentassero asma e/o malattia respiratoria aggravata da esposizione ai FANS allo screening per il 50% e di pazienti sottoposti in precedenza a chirurgia per il 50%. I pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione in base alla diagnosi concomitante di asma/malattia respiratoria aggravata da esposizione ai FANS, chirurgia e paese di provenienza.

Durante le prime 4 settimane di *run-in* i pazienti venivano valutati per l'eleggibilità e standardizzata la terapia a base di corticosteroidi per via inalatoria (mometasone furoato).

Nel primo studio LIBERTY NP SINUS-24, i pazienti sono stati randomizzati (1:1) in due gruppi di trattamento:

- **DUPI 300 mg sc ogni 2 settimane (N=143)**
- Placebo (N=133)

in aggiunta a mometasone furoato spray nasale 100 mcg due volte al giorno in ciascuna narice.

Nel secondo studio, LIBERTY NP SINUS-52, i pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) in tre gruppi di trattamento:

- **DUPI 300 mg sc ogni 2 settimane (N=150)**
- DUPI 300 mg sc ogni 2 settimane per 24 settimane, poi ogni 4 settimane (N=145)
- Placebo (N = 153)

in aggiunta a mometasone furoato spray nasale 100 mcg due volte al giorno in ciascuna narice.

In entrambi gli studi, gli esiti co-primari, valutati a 24 settimane, erano rappresentati dalla variazione rispetto al baseline nell'NPS score endoscopico alla settimana 24 e dalla variazione della gravità della congestione nasale valutata mediante NCS score (sulla base della media mensile del punteggio giornaliero da 0 nessun sintomo a 3 massima gravità, annotato in un diario giornaliero dai pazienti). Gli esiti secondari principali sono stati valutati in modo gerarchico ed erano rappresentati dalla variazione rispetto al baseline degli score SNOT-22 ed UPSIT (score di valutazione della anosmia, range da 0 a 18 dove 18 indica la perdita completa dell'olfatto) e dalla percentuale di pazienti che hanno ricevuto OCS e/o eseguito o pianificato intervento chirurgico.

Risultati:

La popolazione era rappresentata da soggetti giovani (età da 39 a 61 anni), con durata di malattia da 8 a 10 anni; per il 58%-74% già sottoposti ad almeno una procedura chirurgica per la rimozione dei polipi. Dal 64% all'81% dei pazienti avevano assunto OCS nei 2 anni precedenti e complessivamente il 97,4% di loro aveva effettuato un ciclo di OCS e/o era stato sottoposto a chirurgia nei 2 anni precedenti l'arruolamento nello studio. Rispetto alla gravità della malattia lo score NPS era ≥ 5 e lo SNOT-22 compreso in un range da 48 a 53 e nel 57%- 63% dei soggetti l'asma era presente come co-patologia.

In entrambi gli studi dupilumab è risultato superiore a placebo e i punteggi valutati come esito primario si sono ridotti in modo coerente. Nello specifico, alla 24° settimana di trattamento con dupilumab è stata osservata una differenza per lo score NPS e per lo score relativo alla congestione nasale rispettivamente di -1,8/-2 punti e di 0,9 punti tra dupilumab e placebo. Il miglioramento è stato osservato anche nei sottogruppi di pazienti con co-patologie asma e NSAIDS-ERD per tutti entro le prime 4-8 settimane di trattamento.

La superiorità di dupilumab è stata inoltre dimostrata anche nell'analisi gerarchica degli esiti secondari (score di opacizzazione delle cavità nasali alla CT e di gravità della sintomatologia, e della qualità di vita correlata alla rinosinusite), perdita dell'olfatto. In particolare se si considera la perdita dell'olfatto circa due terzi dei soggetti che al baseline avevano un punteggio UPSIT < 18 (anosmia) hanno raggiunto un punteggio > 19 recuperando di fatto l'olfatto rispetto a nessuno del gruppo placebo.

Inoltre con dupilumab si è osservata una riduzione vs placebo dello score SNOT-22 di oltre 8,9 punti (-17,36 per il SINUS-52 e -21,12 per il SINUS-24), che rappresenta la differenza minima clinicamente rilevante (MCID).

Infine in un'analisi *pooled* dei due studi si è osservato che dopo un periodo di 52 settimane una percentuale significativamente minore di pazienti trattati con dupilumab ha avuto necessità di un ciclo di corticosteroidi

sistemici e/o di chirurgia endoscopica di salvataggio: 12,5% vs 41,8% dei pazienti rispettivamente con DUPI vs placebo, HR 0,243 [95% CI 0,169-0,351].

2.3. Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci neurologici: aggiornamento delle Raccomandazioni sull'uso degli anticorpi antiCGRP e della tossina botulinica A nella profilassi della emicrania

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato l'aggiornamento delle raccomandazioni sull'uso degli anticorpi antiCGRP nella profilassi dell'emicrania episodica ad alta frequenza e dell'emicrania cronica e sull'uso della tossina botulinica di tipo A nell'emicrania cronica.

Sono di seguito riportate le nuove raccomandazioni che superano quelle precedentemente approvate nella riunione della CRF del 10 settembre 2020 (determina n. 18637 del 27 ottobre 2020).

Setting 1: emicrania episodica ad alta frequenza

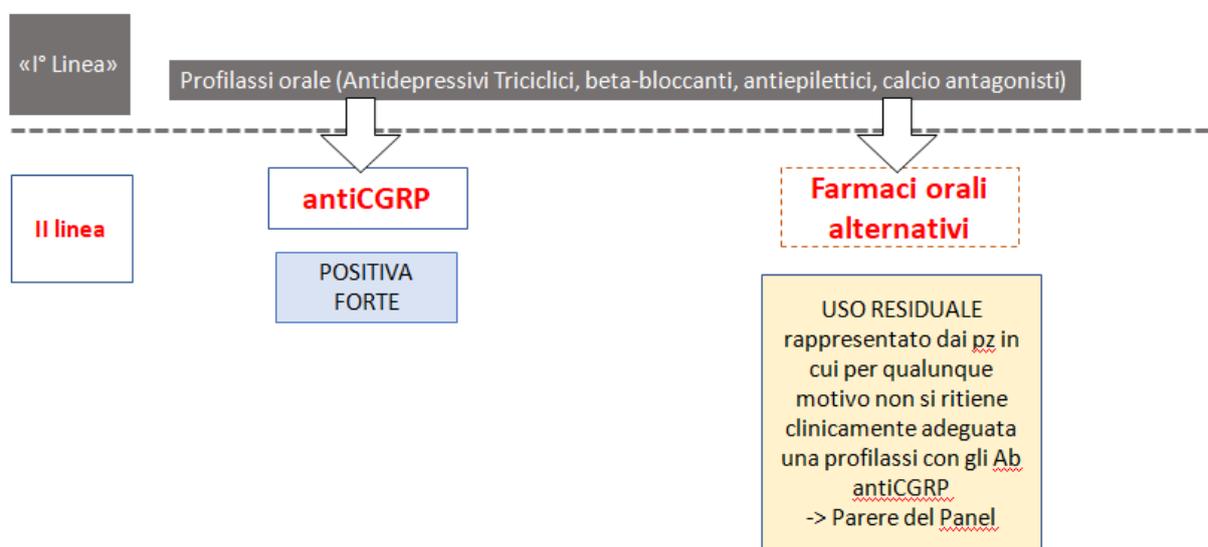
Trattamento: anticorpi antiCGRP (erenumab, fremanezumab o galcanezumab)

Raccomandazione: "Nei pazienti con emicrania episodica ad alta frequenza (8-14 giorni/mese) disabilitante (MIDAS ≥ 11), già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo un tempo di trattamento adeguato a valutare la risposta clinica* o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania, **uno degli anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, fremanezumab o galcanezumab) dovrebbe essere utilizzato per la profilassi nella maggior parte dei pazienti**".

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

* I Registri web AIFA degli anticorpi antiCGRP considerano adeguato un tempo minimo di 6 settimane. Il Gruppo di lavoro sulla base di quanto raccomandato dalle principali Linee Guida e sulla base della pratica clinica corrente concorda che possa essere considerato adeguato un tempo di 2-4 mesi.

Figura 4. flow chart per la definizione del posto in terapia degli anticorpi antiCGRP nella profilassi dell'emicrania in pazienti con emicrania episodica ad alta frequenza (8-14 gg/mese) disabilitante (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



Setting 2: emicrania cronica

Trattamento: anticorpi antiCGRP (erenumab, fremanezumab o galcanezumab)

Raccomandazione: “Nei pazienti con **emicrania cronica (>14 giorni/mese)** disabilitante (MIDAS \geq 11), già trattati con altre terapie di profilassi per l’emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo un tempo di trattamento adeguato a valutare la risposta clinica* o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell’emicrania, **uno degli anticorpi monoclonali antiCGRP (erenumab, fremanezumab o galcanezumab) potrebbe essere utilizzato per la profilassi”**.

Raccomandazione **SPLIT sulla forza** (vedi nota)** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

* I Registri web AIFA degli anticorpi antiCGRP considerano adeguato un tempo minimo di 6 settimane. Il Gruppo di lavoro sulla base di quanto raccomandato dalle principali Linee Guida e sulla base della pratica clinica corrente concorda che possa essere considerato adeguato un tempo di 2-4 mesi.

**** Nota. Esito della votazione:**

7/14 dei componenti del Panel si sono espressi per una raccomandazione POSITIVA FORTE

7/14 dei componenti del Panel si sono espressi per una raccomandazione POSITIVA DEBOLE

Il Panel concorda che si definisce “*split*” una raccomandazione in cui a parità di verso la percentuale di votanti rispetto alla forza non raggiunge la maggioranza qualificata del 60%.

Trattamento: tossina botulinica di tipo A (onabotulinum toxin A)

Raccomandazione: “Nei pazienti con **emicrania cronica (>14 giorni/mese)** disabilitante, che abbiano assunto senza successo almeno 3 diverse classi di farmaci per la profilassi (in monoterapia e/o in associazione), in dosi e per un tempo* adeguati a valutare la risposta clinica, la tossina botulinica (onabotulinum toxin A) **potrebbe essere utilizzata”**.

Raccomandazione **SPLIT sulla forza** (vedi nota)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

* Il Gruppo di lavoro sulla base di quanto raccomandato dalle principali Linee Guida e sulla base della pratica clinica corrente concorda che possa essere considerato adeguato un tempo di 2-4 mesi.

**** Nota. Esito della votazione:**

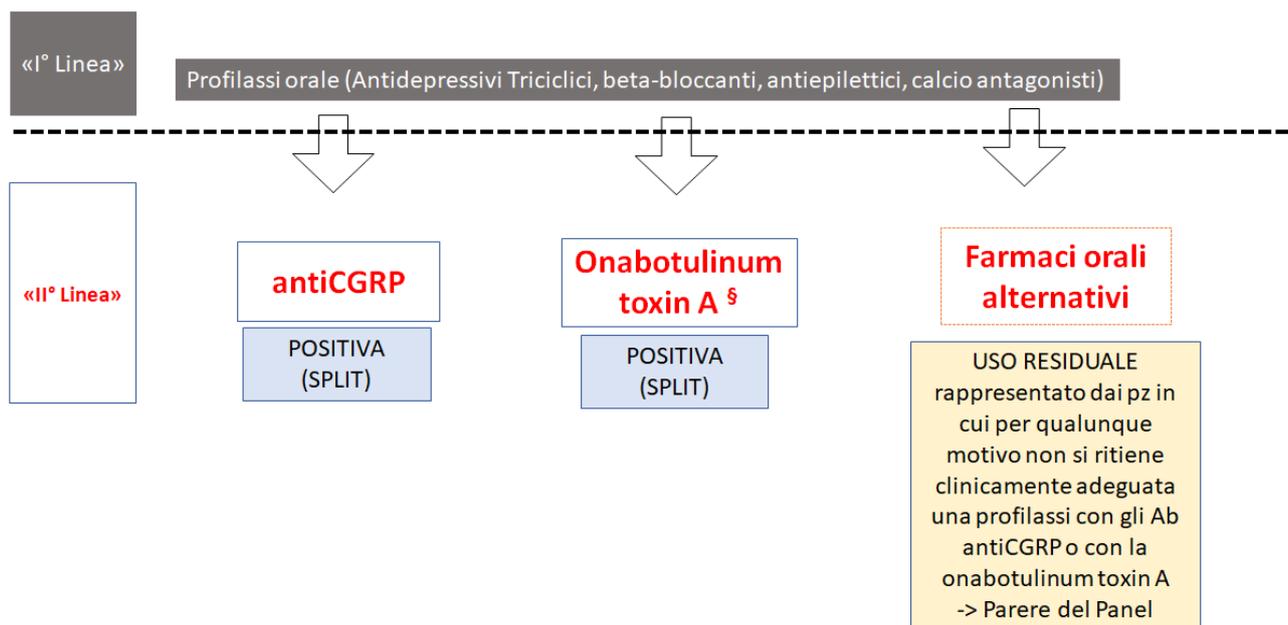
Panel split sulla forza della raccomandazione.

6/14 dei componenti del Panel si sono espressi per una raccomandazione POSITIVA DEBOLE

8/14 dei componenti del Panel si sono espressi per una raccomandazione POSITIVA FORTE

Il Panel concorda che si definisce “*split*” una raccomandazione in cui a parità di verso la percentuale di votanti rispetto alla forza non raggiunge la maggioranza qualificata del 60%.

Figura 5. flow chart per la definizione del posto in terapia degli anticorpi antiCGRP e della onabotulinum toxin A nella profilassi dell'emicrania in pazienti con emicrania cronica[#]



[§] Wording della Indicazione diverso da antiCGRP («trattamento sintomatico»)

[#] Nell'RCP approvato nei Paesi europei l'indicazione della tossina riporta il wording "Sollevio sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥ 15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania" a differenza dell'RCP approvato negli USA dove l'indicazione autorizzata è "Profilassi della cefalea in pazienti adulti con emicrania cronica (≥ 15 giorni di cefalea della durata di almeno 4 ore al giorno)" [Fonte: FDA, <https://www.fda.gov/>]

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il Gruppo di lavoro sui farmaci neurologici – farmaci per l'emicrania ha proposto di aggiornare il testo di tutte le raccomandazioni al fine di renderle omogenee rispetto alla definizione del tempo necessario a valutare l'efficacia clinica dei farmaci per la profilassi dell'emicrania.

In particolare, il Gruppo di lavoro sulla base di quanto raccomandato dalle principali Linee Guida e Consensus internazionali (LG SIGN 2018, Consensus AHS 2018, Consensus EHF 2019) e sulla base della pratica clinica corrente ha concordato che possa essere considerato adeguato un tempo di 2-4 mesi per poter valutare l'efficacia clinica di un farmaco per la profilassi, prima di poter considerare lo switch ad altro farmaco per inefficacia.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 28 gennaio 2021