



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 17 febbraio 2022 ore 14:30 – 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Prof. Fabrizio Luppi, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

La Dott.ssa Maria Barbagallo ha partecipato a partire dalle ore 16.00; il Dott. Marco Fusconi ha partecipato fino alle 15.30 ed il Prof. Giulio Marchesini Reggiani fino alle 17.15 a causa di impegni istituzionali concomitanti.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

1.1. Approvazione del verbale della riunione del 16 dicembre 2021

L'approvazione è avvenuta via mail.

1.2. Aggiornamento del Documento regionale di indirizzo "Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso forme gravi"

La CRF ha condiviso via mail l'aggiornamento del 9 febbraio us del Documento di indirizzo sull'uso di antivirali ed anticorpi monoclonali nel trattamento della COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso una forma grave (Documento PTR n. 332) elaborato dal Gruppo di lavoro regionale.

Il Documento tiene conto della recente disponibilità dell'associazione di antivirali nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) della quale, considerando i dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, il Gruppo di lavoro ha definito il posto in terapia nei diversi Livelli di rischio NIH che identificano i pazienti con COVID-19 lieve/moderata che possono trarre il maggior beneficio dall'accesso precoce alla terapia farmacologica, in una condizione di limitata disponibilità a livello nazionale e regionale in particolare degli anticorpi monoclonali.

Poichè Paxlovid® presenta numerose interazioni farmacologiche, potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico, il Gruppo di lavoro ha, inoltre, inserito nel Documento una Tabella che elenca le principali interazioni farmacologiche che possono causare eventi avversi clinicamente rilevanti ad oggi descritte per il farmaco.

I farmaci sono stati divisi in due gruppi, in base alla possibilità o meno di sospenderli per la durata del trattamento antivirale. La suddivisione nei due gruppi è stata fatta non esclusivamente sulla base dell'entità dell'interazione dimostrata o prevista, ma anche considerando il contesto clinico e organizzativo nel quale avviene attualmente la prescrizione, anche al fine di poter somministrare Paxlovid® il più precocemente possibile.

L'aggiornamento è stato pubblicato immediatamente sul Sito ERSalute nella sezione del PTR, come già concordato in precedenza, stante la fase attuale della pandemia da SARSCoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale.

1.3. Nota AIFA 100 sul Diabete mellito tipo 2 e sue criticità di applicazione

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito la Nota AIFA 100 "relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2". Tenuto conto delle modifiche apportate al regime di fornitura dei principi attivi appartenenti alle classi ricomprese nella Nota, ovvero del passaggio dal regime RRL con Piano terapeutico al regime RR/Nota 100

con eliminazione del Piano terapeutico ed istituzione della Scheda di valutazione e prescrizione, la CRF ha deciso di:

- eliminare dal PTR i documenti n. 230 “Piano Terapeutico per la prescrizione di inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2” e n. 321 “Piano Terapeutico regionale per la prescrizione degli Inibitori di SGLT2 e loro associazioni precostituite nel trattamento del diabete mellito di tipo 2”;
- mantenere il documento n. 255 “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di insulina degludec e insulina degludec/liraglutide”, opportunamente modificato per la sola prescrizione di insulina degludec.

Infine, rispetto alla possibilità di associare fra loro principi attivi delle classi ricomprese nella Nota per i quali non è disponibile in commercio l’associazione precostituita, la CRF ritiene che sia possibile ove tali associazioni avvengano nell’ambito delle classi per le quali la Nota prevede la possibilità di associazione da parte degli specialisti dei Centri diabetologici, e cioè SGLT2 inibitori + GLP-1 RA e SGLT2 inibitori + DPP4 inibitori. L’associazione GLP-1 RA + DPP4 inibitori non è, invece, prevista dalla Nota 100 tenuto conto sia dell’assenza di studi che di presupposti farmacologici.

Infine, la CRF sottolinea l’importanza di un’accurata anamnesi farmacologica ogni qual volta dapagliflozin viene prescritto per il trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico con ridotta frazione di eiezione ad un paziente con diabete di tipo 2, al fine di evitare il rischio di co-prescrizione con un altro SGLT2 inibitore qualora già presente nel regime ipoglicemizzante del paziente e di ridurre il rischio di ipoglicemie qualora il farmaco venga associato ad altri ipoglicemizzanti che possono comportare un aumento di tale rischio (es. insulina, sulfaniluree). Si auspica, a tal fine, una stretta collaborazione tra gli specialisti diabetologici e cardiologi coinvolti nella prescrizione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella G.U. n. 19 del 25.01.2022 è stata pubblicata la Determina di istituzione della Nota AIFA 100 “relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2”.

La Nota 100, come peraltro le altre Note recentemente pubblicate da AIFA, non si propone solo di definire la rimborsabilità dei farmaci, ma è stata pensata come un documento di indirizzo che consenta di individuare la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente in rapporto alle sue caratteristiche, al quadro clinico generale e ai fattori di rischio che presenta.

La metformina è confermata come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito tipo 2, a meno di controindicazioni o intolleranza.

La prescrizione di SGLT2-inibitori (SGLT2i.), GLP1-RA e DPP4-inibitori (DPP4i.), in associazione o in sostituzione di altri farmaci, è prevista qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell’obiettivo individuale stabilito di emoglobina glicata (HbA1c).

La Nota 100 fornisce, inoltre, indicazioni preferenziali di utilizzo tra SGLT2i., GLP1-RA e DPP4i. nel paziente con malattia cardiovascolare (prevenzione secondaria) o ad alto rischio di malattia cardiovascolare (prevenzione primaria) o con malattia renale cronica.

Dal punto di vista della prescrizione, la Nota consente al MMG di prescrivere le opportune terapie necessarie a gestire il trattamento del diabete, anche in una fase di controllo non ottimale, e di considerare la necessità di una eventuale valutazione da parte dello specialista.

Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza degli specialisti che operano nei Centri diabetologici individuati dalle Regioni, in quanto tale prescrizione necessita di una valutazione più complessa e quindi di stretta competenza dei Centri dedicati.

La prescrizione da parte dello specialista e del Medico di Medicina Generale dei farmaci inseriti in Nota 100 è associata alla compilazione di una Scheda di valutazione e prescrizione, allegata alla Nota e disponibile attualmente in modalità cartacea come pdf editabile, in attesa dell’informatizzazione sul Sistema TS.

La scheda di valutazione e prescrizione è disponibile in due versioni:

- 1) scheda di prima prescrizione, da compilare nel caso di un paziente che inizia il trattamento con uno dei farmaci in Nota. La durata massima è di 6 mesi;
- 2) scheda di rinnovo della prescrizione, da compilare nel caso di un paziente già in trattamento con uno dei farmaci in Nota sia in caso di prosecuzione della terapia con lo stesso che di sostituzione con un altro farmaco in Nota. La durata massima è di 12 mesi.

Con l'introduzione della Nota 100, la classificazione dei farmaci utilizzati nella terapia del diabete mellito di tipo 2 in base ai rispettivi regimi di fornitura subisce le seguenti modifiche:

- la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i con altri principi attivi non in Nota (ad esempio metformina o insulina) passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;

La prescrizione delle associazioni di SGLT2i e DPP4i rimane in A/RRL (compilazione a carico di centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo, geriatra).

La Nota ed i suoi allegati sono pubblicati al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/nota-100>.

2.1 GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione (proposta di inserimento di daratumumab sc in PTR)

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) 1° LINEA DI TERAPIA, IN ASSENZA DI MUTAZIONI EGFR O TRASLOCAZIONI ALK, PER VALORI DI PD-L1 <50% O NON NOTO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione rimborsata "nivolumab in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1<50%." ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: 1° LINEA DI TERAPIA, ISTOLOGIA SQUAMOSA E NON SQUAMOSA

Trattamento: nivolumab + ipilimumab

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1<50%, **nivolumab in associazione a ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino** in 1° 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**

SETTING: 1° LINEA DI TERAPIA, ISTOLOGIA NON SQUAMOSA

Trattamento: pembrolizumab + pemetrexed e chemio a base di platino

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK con espressione di PD-L1<50%, e istologia non squamosa **pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino** in 1° 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**

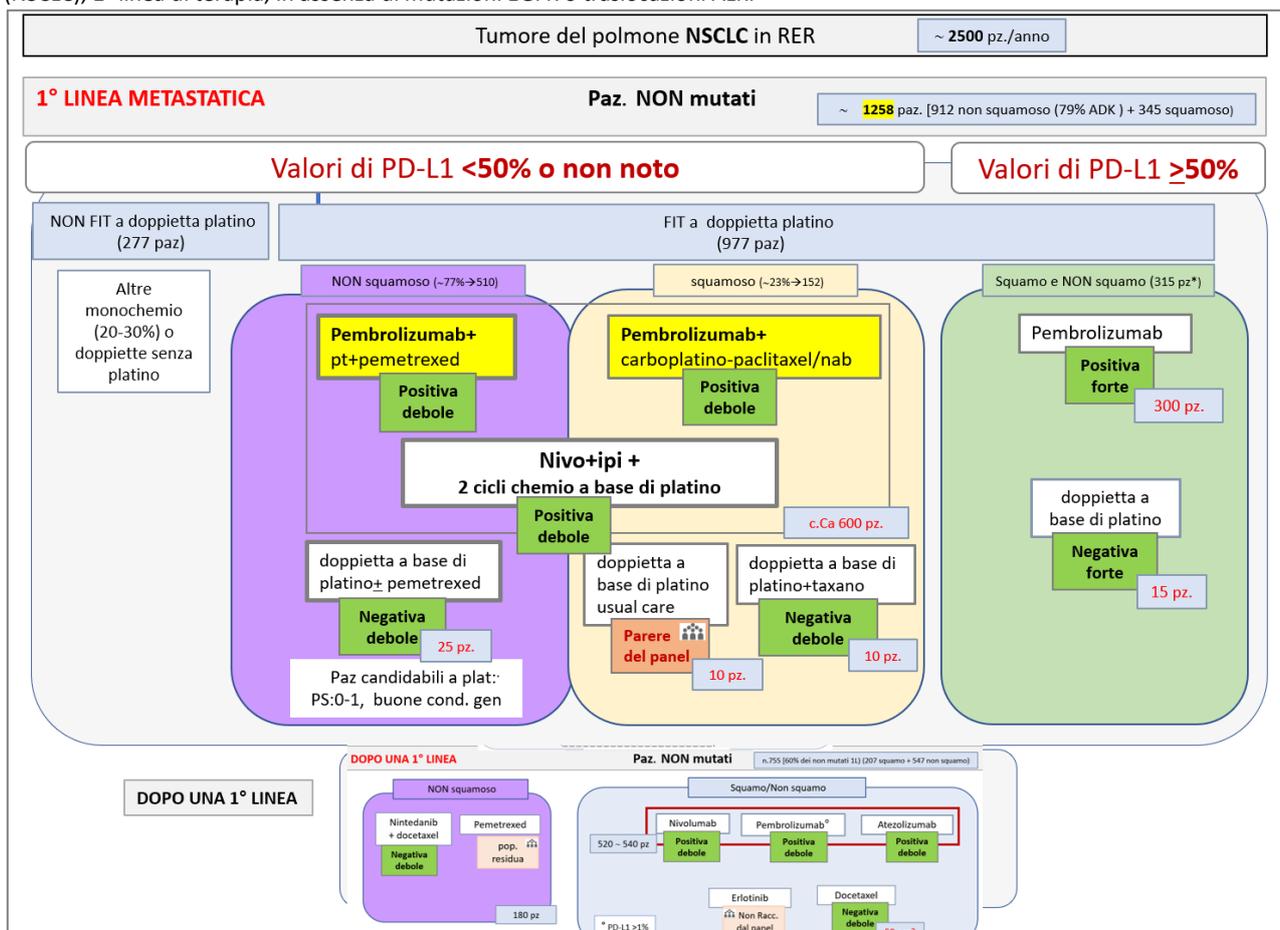
SETTING: 1° LINEA DI TERAPIA - ISTOLOGIA SQUAMOSA

Trattamento: pembrolizumab + carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK con espressione di PD-L1<50%, e istologia squamosa **Pembrolizumab in associazione a carboplatino e paclitaxel o nabpaclitaxel** in 1° 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 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento Tumore del Polmone non a piccole cellule (NSCLC), 1° linea di terapia, in assenza di mutazioni EGFR o traslocazioni ALK.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Sfondo del box giallo: farmaco con innovatività terapeutica piena.

MELANOMA METASTATICO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione rimborsata di nivolumab in associazione ad ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico con PD-L1 < 1% o in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: MELANOMA METASTATICO E VALORI DI PD-L1 < 1%

Trattamento: nivolumab + ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con melanoma metastatico, con espressione di PD-L1<1%, nivolumab in associazione ad ipilimumab in 1° linea di terapia **deve/ può essere** utilizzato”

Raccomandazione **POSITIVA (SPLIT fra FORTE e DEBOLE)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: ipilimumab monoterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con melanoma metastatico, con espressione di PD-L1<1%, ipilimumab in 1° linea di terapia **NON deve essere** utilizzato”

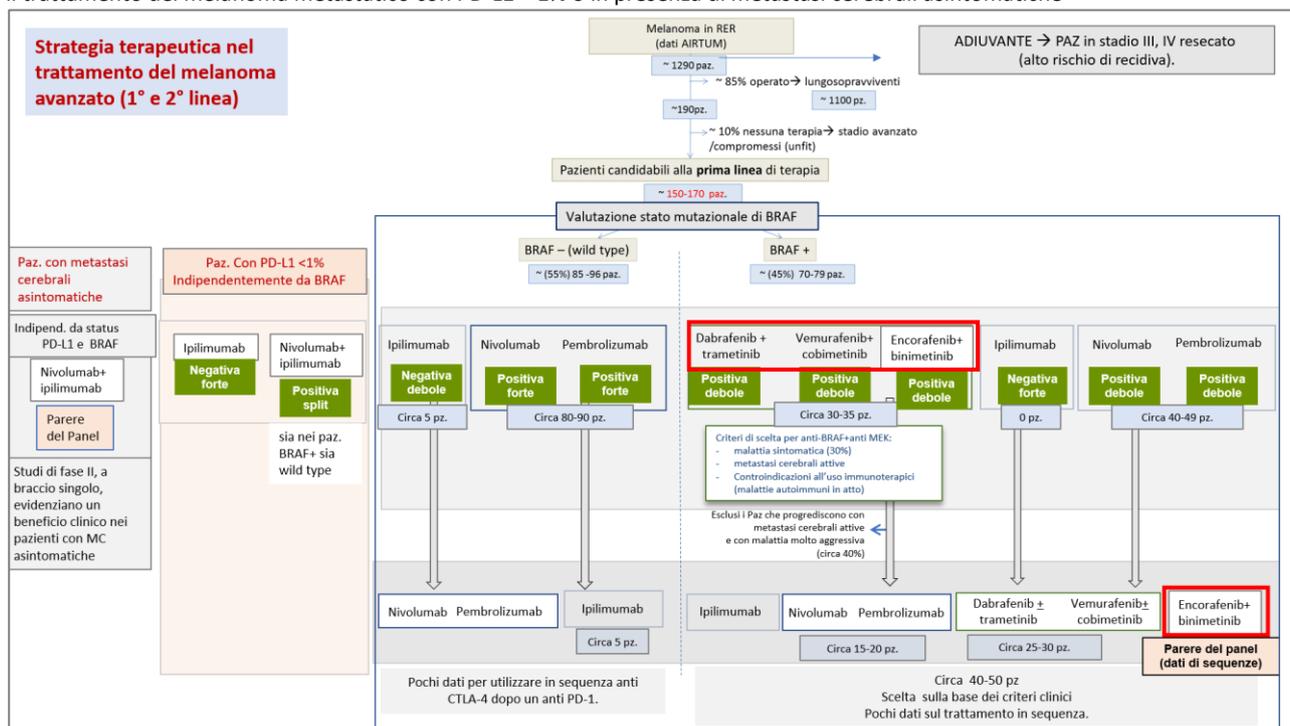
Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**

SETTING: MELANOMA METASTATICO IN PRESENZA DI METASTASI CEREBRALI ASINTOMATICHE

Trattamento: nivolumab+ipilimumab

Parere del Panel: in considerazione dell'esistenza esclusivamente di dati provenienti da studi di fase II, a braccio singolo, il Panel decide di non formulare una raccomandazione sull'utilizzo della combinazione di nivolumab+ipilimumab in pazienti con melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche, indipendentemente dai valori di PD-L1 e dello stato di BRAF, e si limita a considerare per la prescrizione l'indicazione rimborsata.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per melanoma avanzato. Focus su nivolumab + ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico con PD-L1 < 1% o in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche



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

2.2. Ibalizumab in regimi di associazione per il trattamento dell'infezione da HIV-1 resistente

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di ibalizumab per l'uso "in associazione a uno o ad altri antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo".

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

La CRF propone pertanto un monitoraggio dell'uso del farmaco su base semestrale o annuale, in modo da valutarne l'andamento prescrittivo e l'uso appropriato.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

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

La valutazione del pattern delle resistenze viene effettuata mediante:

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

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

In base a quanto riportato nel dossier EMA di ibalizumab, la prevalenza stimata a livello europeo di resistenza multipla alla ART sarebbe pari al 6,2% circa.

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

Ibalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato. Si lega al dominio 2 del CD4, interferendo con i passaggi che portano alla fusione ed all'ingresso del virus nella cellula ospite.

E' disponibile come concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Va somministrato secondo uno schema che prevede una dose di carico di 2.000 mg, seguita da infusioni di mantenimento di 800 mg ogni 2 settimane, in add on ad altri antiretrovirali con l'obiettivo di ottenere un regime soppressivo.

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV ed è soggetta a rivalutazione periodica rispetto all'efficacia. Se il medico stabilisce che non vi sono benefici clinici per il paziente in termini di riduzione della carica virale, va considerata l'interruzione del trattamento.

Il farmaco è classificato in classe H OSP.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di ibalizumab si è basata principalmente sui risultati di uno studio di fase III a braccio singolo, che ha arruolato 40 pazienti adulti (età mediana 53 anni) con HIV RNA > 1.000 copie/ml (carica virale mediana 4,6 log₁₀ copie/ml; il 18% dei pazienti aveva una carica virale > 100.000 copie/ml) durante il regime ART in corso da almeno 8 settimane prima dello screening. La ART doveva avere una durata ≥ 6 mesi e doveva essere documentata resistenza genotipica o fenotipica ad almeno un farmaco di almeno 3 classi.

I pazienti dovevano proseguire il regime in corso fino allo switch ad un regime di background ottimizzato che veniva individuato in base alla storia del paziente ed alle resistenze presenti e doveva comprendere almeno un farmaco pienamente attivo, inclusi se necessario farmaci sperimentali.

Oltre il 90% dei pazienti presentava resistenza ad almeno un principio attivo appartenente alle classi degli NRTI, degli NNRTI o degli inibitori delle proteasi (PI), il 68% presentava resistenza ad almeno un principio attivo fra gli inibitori dell'integrasi (INSTI), l'87% dei pazienti presentava resistenza al maraviroc, il 24% all'enfuvirtide.

Il 65% dei pazienti presentava resistenza all'intera classe degli NRTI e degli NNRTI; il 63% presentava resistenza all'intera classe dei PI, il 48% all'intera classe degli INSTI.

Lo studio si è articolato in 3 fasi:

- fase controllo (dal giorno 0 al giorno 6): i pazienti sono stati monitorati ed hanno proseguito la ART in corso
- fase di "monoterapia funzionale" (dal giorno 7 al giorno 13): il giorno 7 i pazienti hanno ricevuto la dose di carico (2.000 mg in infusione ev) di ibalizumab ed hanno proseguito la ART in corso fino al giorno 13
- fase di "mantenimento" (dal giorno 14 fino al termine dello studio): i pazienti hanno ricevuto un regime ART di background ottimizzato in associazione alla somministrazione di ibalizumab alla posologia di mantenimento (800 mg in infusione ev ogni 2 settimane).

Lo studio è durato 25 settimane.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che aveva ottenuto una riduzione dei livelli di HIV-1 RNA di almeno 0,5 log₁₀ copie/ml al giorno 14.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati, a 25 settimane: la percentuale di pazienti con livelli di HIV RNA < 50 copie/ml, la percentuale di pazienti con livelli di HIV RNA < 200 copie/ml e la variazione media della conta dei linfociti CD4+.

Risultati principali:

Percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione dei livelli di HIV-1 RNA di almeno 0,5 log₁₀ copie/ml al giorno 14 (esito primario): 83% (33/40).

Esiti secondari (25 settimane):

Percentuale di pazienti con livelli di HIV RNA < 50 copie/ml: 17/40 pazienti (43%).

Percentuale di pazienti con livelli di HIV RNA < 200 copie/ml: 20/40 pazienti (50%).

Variazione media della conta dei linfociti CD4+: la conta media dei CD4+ è aumentata da 150 cellule/mcl al baseline a 240 cellule/mcl al termine della settimana 25 (dato misurato in 27 pazienti), con un incremento medio di 60 cellule/mcl.

Sicurezza. L'80% dei pazienti (32/40) trattati con ibalizumab ha segnalato la comparsa di eventi avversi, perlopiù di intensità lieve o moderata. I principali hanno riguardato il tratto gastroenterico (diarrea, nausea, vomito, segnalati, rispettivamente dal 20%, 13% e 10% dei pazienti). Sono, inoltre, stati segnalati: vertigini, spossatezza, febbre e rash (13% dei pazienti).

2.3. Filgotinib per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole alla modifica della Raccomandazione n. 5 del Doc. PTR n. 203 che definisce i criteri di scelta fra i farmaci biologici (bDMARDs) e gli inibitori JAK (tsDMARDs) disponibili dopo fallimento dei farmaci convenzionali (csDMARD) nel trattamento dell'Artrite reumatoide e all'inserimento in PTR di filgotinib 200 mg compresse, classe H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti reumatologo o internista).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF nella riunione del mese di dicembre ha chiesto al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia di evidenziare maggiormente il profilo di rischio-beneficio dei farmaci JAK inibitori, al fine di rendere più omogenee le raccomandazioni per la prescrizione di questa classe di farmaci nei diversi ambiti specialistici (reumatologia e gastroenterologia). Il Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici in reumatologia ha accolto la richiesta della CRF e ha modificato la raccomandazione proposta in precedenza come di seguito riportato.

Quesito 5

**Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs?
Quali i dati di sicurezza?**

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 3*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

1A adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei tre studi in cui è stata formulata un'ipotesi superiorità, in un caso (CZP + MTX vs ADA + MTX) questa non è stata raggiunta, mentre negli altri due casi tocilizumab e sarilumab in monoterapia si sono dimostrati superiori a adalimumab in monoterapia. In un quarto studio abatacept + MTX ha dimostrato di essere non inferiore a ADA+ MTX,
- per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia,
- per tutti è dimostrata una riduzione della progressione del danno radiologico in particolare quando associati a MTX,
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
- adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.

1B tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib) in associazione a MTX o in monoterapia, negli studi registrativi, hanno mostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile nel trattamento di pazienti che hanno fallito i csDMARDs. La scelta di iniziare un trattamento con un JAK inibitore non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio evidenziati da ripetuti alert di EMA ed inseriti negli aggiornamenti delle schede tecniche dei singoli farmaci (RCP), modificate in seguito a quanto emerso dai dati di sicurezza di **tofacitinib** nei seguenti ambiti:

- **età superiore a 65 anni**
- **tromboembolismo venoso (TEV)**
- **eventi avversi cardiovascolari maggiori (tra cui infarto del miocardio)**
- **perforazioni gastrointestinali.**
- **aumentato rischio di tumori maligni e disordini linfoproliferativi**

Per le avvertenze e precauzioni d'uso da adottare è necessario fare riferimento agli RCP dei singoli farmaci (prgf 4.4).

È inoltre in corso una valutazione da parte di EMA dei dati di sicurezza dell'intera classe. La diversa selettività d'azione fra i vari JAK inibitori pone le basi teoriche per possibili differenti profili di sicurezza ma tale dato dovrà essere confermato su grandi numeri e nel lungo periodo.

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- * che presentano **maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo** (studi registrativi e registri) e
- * con il **miglior rapporto costo-opportunità** nel rispetto delle preferenze del paziente.

Il trattamento scelto **dovrebbe comunque essere sempre associato**, quando possibile, a csDMARD, preferenzialmente MTX.

Per quanto riguarda il rischio di riattivazione del virus dell'Herpes Zoster si sottolinea l'importanza della vaccinazione al fine della minimizzazione del rischio. Il vaccino da preferire è il vaccino a DNA ricombinante.

2.4. Glicopirronio/formoterolo e Glicopirronio/formoterolo/budesonide per la terapia inalatoria di mantenimento nella BPCO

L'argomento non è stato discusso per mancanza di tempo; verrà affrontato nella prima riunione utile.

2.5. Immunoterapia allergene specifica per pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*) e di Vespa (*Vespula*)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei farmaci a base di allergeni estratti, rispettivamente, da veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di vespa (*Vespula spp.*) adsorbiti su gel di idrossido di alluminio idrato per l'immunoterapia allergene specifica di pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di Vespa (*Vespula*). Attualmente tali farmaci sono approvati e rimborsati SSN in classe H OSP.

Secondo RCP, la somministrazione del farmaco deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto in immunoterapia specifica. Dopo ciascuna iniezione, il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno 30 minuti. Per il rischio di reazioni allergiche gravi, deve essere immediatamente disponibile l'accesso a medicinali e all'equipaggiamento completo di rianimazione, compresa l'adrenalina per iniezione, e a personale medico addestrato al loro utilizzo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'immunoterapia desensibilizzante al veleno di api o vespe in soggetti con allergia documentata al veleno di questi insetti appartenenti alla famiglia degli imenotteri ha lo scopo di ridurre il rischio di reazioni allergiche gravi o di anafilassi in caso di puntura.

I prodotti utilizzati allo scopo sono stati per molto tempo allestiti su base nominale.

Recentemente, su richiesta formale di AIFA, le Aziende produttrici degli estratti utilizzati nella terapia desensibilizzante stanno procedendo alla loro registrazione come farmaci. Ciò consente di allineare gli standard di qualità e sicurezza di questi prodotti a quelli previsti per gli altri farmaci.

Nella G.U. n. 147 del 22.06.2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità relativa agli allergeni estratti da veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di vespa (*Vespula spp.*) adsorbiti su gel di idrossido di alluminio idrato, rispettivamente, per l'immunoterapia allergene specifica di "pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche IgE-mediate generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*) o di vespa (*Vespula spp.*), confermata da Skin Prick Test e/o test intradermico e/o IgE specifiche".

La terapia è articolata in una fase iniziale di durata variabile (7, 15 o 25 settimane) al fine di instaurare la tolleranza più o meno rapidamente in base alle esigenze del paziente e della sua storia di sensibilità, seguita da una fase di mantenimento della durata di 3-5 anni.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Una revisione sistematica Cochrane (Boyle RJ et al. 2012) ha valutato efficacia e sicurezza dell'immunoterapia a base di estratti standardizzati del veleno di imenotteri (VIT) nella prevenzione delle reazioni allergiche da puntura di questi insetti.

La RS ha incluso 6 RCT ed uno studio quasi-randomizzato che hanno valutato la VIT con estratto standardizzato del veleno di imenotteri per via sublinguale (1 studio) o s.c. (6 studi). Gli studi inclusi hanno arruolato complessivamente 392 soggetti, bambini o adulti, che avevano manifestato reazioni locali rilevanti o reazioni sistemiche alla puntura di insetti (formiche, api, vespe) ed hanno avuto una durata tra 6 settimane e 4 anni. Il controllo era rappresentato da nessun intervento, placebo o la somministrazione di adrenalina iniettabile in caso di necessità. L'adrenalina iniettabile era considerata terapia rescue anche negli studi in cui la VIT è stata confrontata con placebo/nessun intervento.

Gli esiti primari erano rappresentati dalle:

- reazioni sistemiche a seguito della puntura di insetto (sul campo o come challenge durante il trattamento desensibilizzante)
- reazioni sistemiche fatali alla puntura di insetto

Gli esiti secondari principali erano rappresentati da:

- reazioni locali rilevanti alla puntura di insetto
- eventi avversi sistemici secondari all'immunoterapia

La qualità delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE.

Principali risultati:

Reazioni sistemiche a seguito della puntura di insetto (7 studi, 206 partecipanti): complessivamente sono stati riportati 3 eventi su 113 soggetti con l'immunoterapia e 36 eventi su 92 soggetti controllo, la differenza è risultata statisticamente significativa: RR 0,1 [95% CI 0,03 a 0,28]. La qualità delle prove è stata considerata alta, nonostante i limiti metodologici di alcuni degli studi considerati, per la coerenza tra gli studi rispetto ai risultati ottenuti relativamente all'outcome.

Reazioni sistemiche fatali alla puntura di insetto: l'esito è stato riportato come raro, di conseguenza la RS non ha prodotto risultati.

Esiti secondari (principali):

Reazioni locali rilevanti alla puntura di insetto: la terapia desensibilizzante ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di reazioni locali rilevanti a seguito di puntura: RR vs comparator 0,49 [95% CI 0,24-0,69].

Eventi avversi sistemici secondari all'immunoterapia: nell'RCP di Alutard (Apis e Vesputa) sono riportati i seguenti eventi avversi locali, segnalati in una percentuale variabile di pazienti: tumefazione diffusa, arrossamento, dolore, prurito e orticaria, noduli sottocutanei (dopo iniezioni ripetute).

Tra gli eventi avversi sistemici sono riportati, con frequenza non nota: reazioni da ipersensibilità, incluso lo shock anafilattico, artralgie diffuse, sintomi GI, parestesie, cefalea.

3.1. Riociguat: chiusura del registro web AIFA ed adozione del Piano terapeutico cartaceo

DECISIONE DELLA CRF

Nella GU n. 227 del 22.09.2021 è stata pubblicata la determina di rinegoziazione di riociguat per entrambe le indicazioni terapeutiche:

“- Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH): riociguat è indicato per il trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (CF) OMS da II a III affetti da:

- CTEPH inoperabile,
- CTEPH persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico, per migliorare la capacità di esercizio fisico.

- Ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH): riociguat, come monoterapia o in associazione con antagonisti del recettore dell'endotelina, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) con classe funzionale (CF) OMS da II a III per migliorare la capacità di esercizio fisico. L'efficacia è stata evidenziata in pazienti affetti da PAH idiopatica o ereditaria oppure PAH associata a patologie del tessuto connettivo”.

Con la stessa determina è avvenuta la chiusura dei registri di monitoraggio web based AIFA ed è stato istituito un unico Piano terapeutico cartaceo per entrambe le indicazioni.

La CRF ha recepito il PT cartaceo AIFA ed inserito in PTR l'indicazione nel trattamento della PAH nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte di un Gruppo di lavoro regionale sulla PAH.

4.1. Abolizione del Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di omalizumab nella orticaria cronica spontanea (Documento PTR n. 289)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di eliminare il Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di omalizumab nella orticaria cronica spontanea (Documento PTR n. 289), a seguito del recepimento, avvenuto nella riunione del 14 ottobre 2021, della decisione di AIFA di eliminare il Piano terapeutico cartaceo nazionale e di inserire nel registro web based le prescrizioni di omalizumab per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea sin dal 1° ciclo (vedi determina di aggiornamento del PTR n. 1334 del 26 gennaio 2022) .

Verrà aggiornata la Scheda di valutazione del farmaco (Documento PTR n. 288) in modo da riflettere le decisioni assunte.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 21 aprile 2022