



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 17 marzo 2022 ore 14:30 – 18:05

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Il prof. Carlo Ferrari ha partecipato fino alle 15.53 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. Aggiornamento del “Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi”

La CRF viene informata che si rende necessario riaggiornare il Documento di indirizzo su antivirali ed anticorpi monoclonali per la terapia della COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso malattia grave al fine di tenere conto:

- del quadro epidemiologico attuale, con particolare riferimento alle varianti di SARSCoV2 circolanti ed ai dati disponibili sulla attività degli anticorpi monoclonali disponibili nei loro confronti;
- della disponibilità degli anticorpi monoclonali tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) per la profilassi pre-esposizione (PrEP) nei soggetti che presentano fattori di rischio per malattia grave.

Si concorda che l’aggiornamento del Documento non appena elaborato sarà condiviso con la Commissione ai fini della approvazione in modo da poterlo diffondere ed implementare rapidamente.

2.1 GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di pomalidomide “in associazione con bortezomib e desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide” 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: MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO (2° STEP) - PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE

Trattamento: pomalidomide+bortezomib+desametasone (PomaVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **pomalidomide** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Poma-Vd) **potrebbe essere** utilizzata (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: daratumumab+bortezomib+desametasone (DaraVd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Dara Vd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

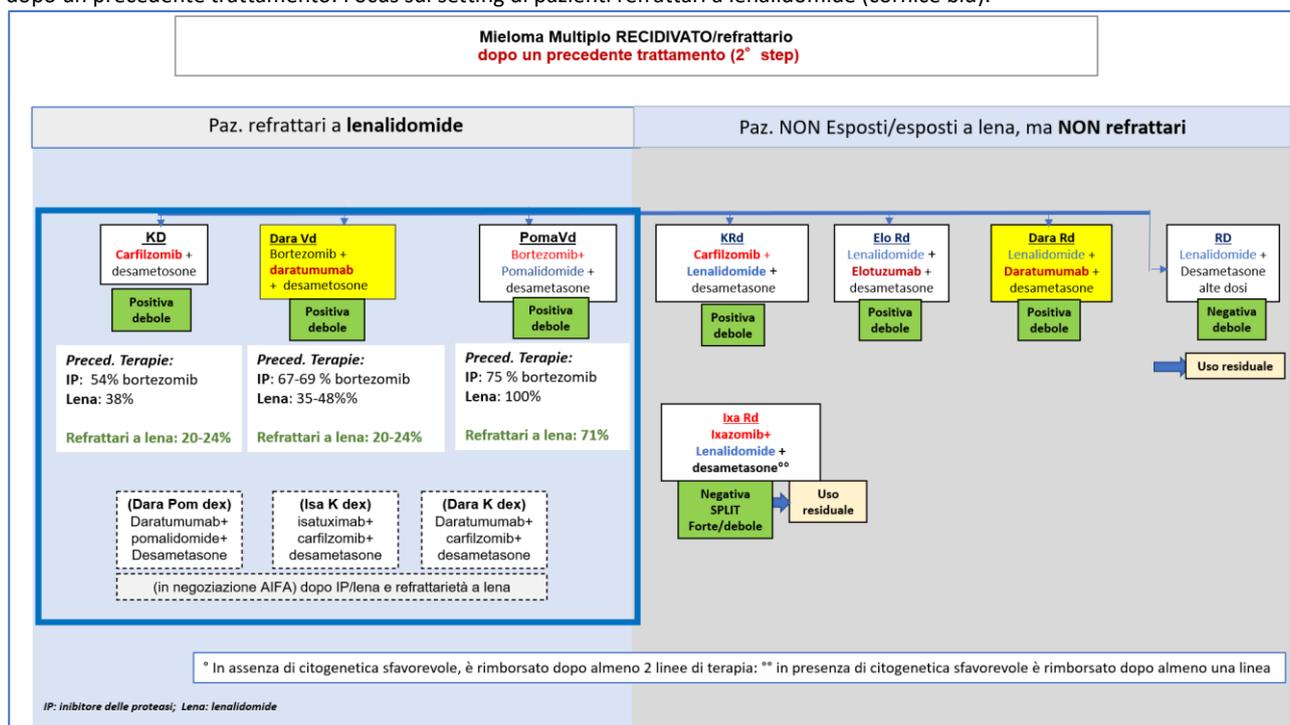
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: carfilzomib+desametasone (Kd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattari a lenalidomide, **carfilzomib** in associazione a **desametasone** (Kd) 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**

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo un precedente trattamento. Focus sul setting di pazienti refrattari a lenalidomide (cornice blu).



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

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA (3° STEP)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le due nuove combinazioni terapeutiche rimborsate per il trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario dopo almeno due linee di terapia relative a:

- elotuzumab “in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l’ultima terapia”
- isatuximab “in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e con progressione della malattia durante l’ultima terapia” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di isatuximab e della nuova indicazione rimborsata di elotuzumab.

La CRF ha inoltre approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE PRECEDENTI LINEE DI TERAPIA - SETTING: PAZIENTI DOPO PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UN INIBITORE DEL PROTEASOMA E UN IMMUNOMODULATORE

Trattamento: elotuzumab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **elotuzumab** in associazione a **pomalidomide e desametasone (Elo- Pd)** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: isatuximab+pomalidomide+desametasone (Elo-Pd)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **isatuximab** in associazione a **pomalidomide e desametasone (Elo- Pd)** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

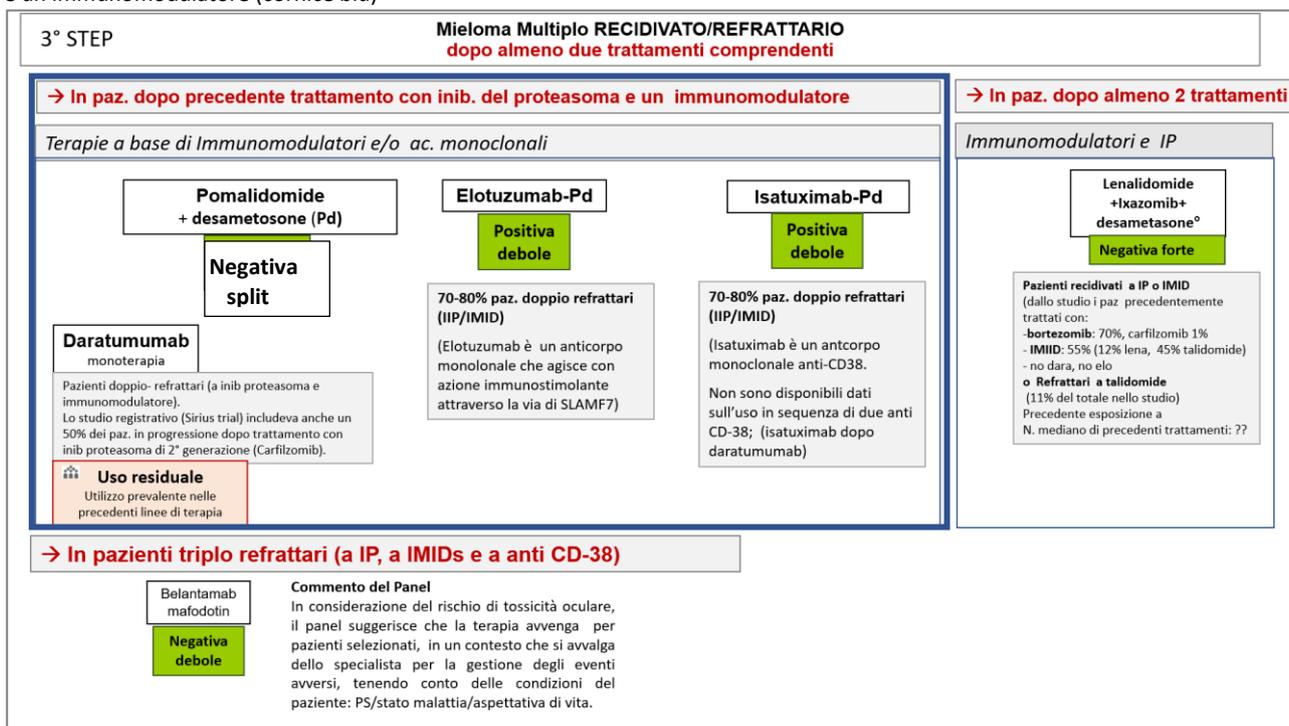
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: pomalidomide+desametasone (PD)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, **pomalidomide** in associazione a **desametasone (PD)** non **dovrebbe/non deve** essere utilizzato (se non ~~se~~ in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti dopo precedente trattamento con inibitore del proteasoma e un immunomodulatore (cornice blu)



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

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA – SETTING: PAZIENTI TRIPLO REFRATTARI

DECISIONE DELLA CRF

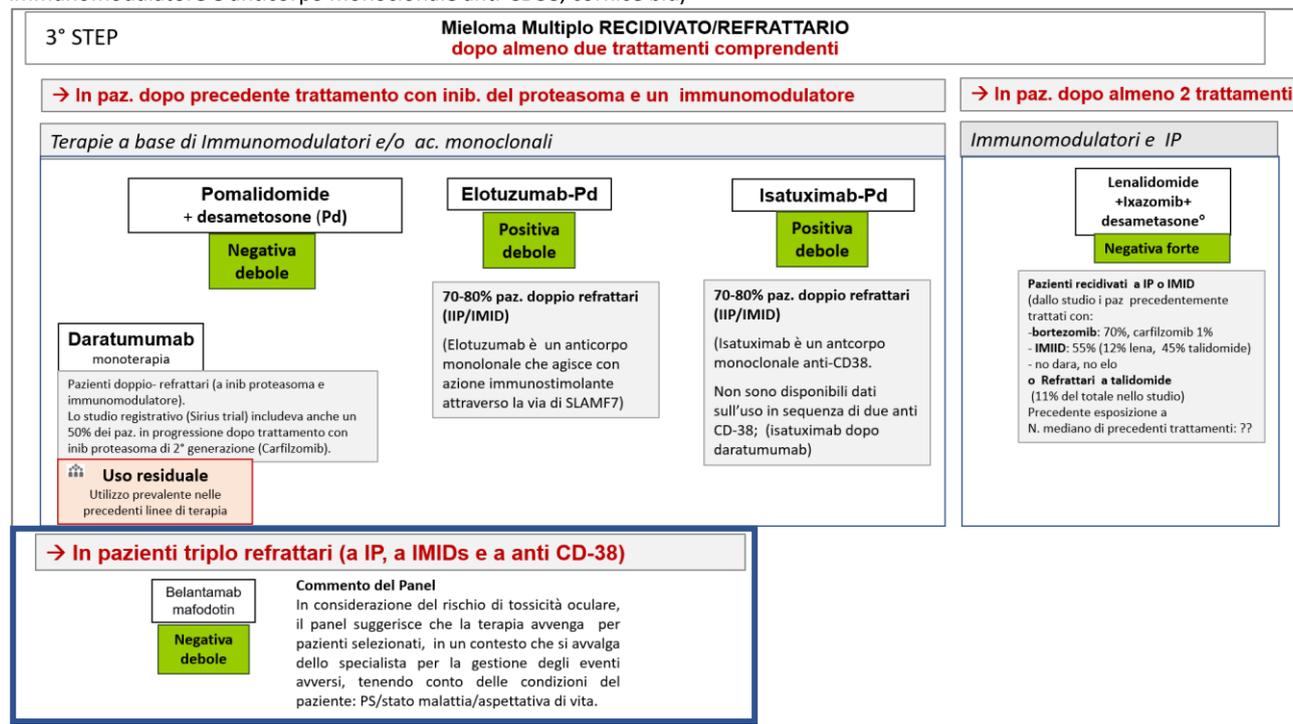
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il nuovo anticorpo farmaco-coniugato belantamab mafodotin per l'uso "in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione di malattia all'ultima terapia" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Trattamento: Belantamab mafodotin

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, con refrattarietà all'ultima linea di terapia, **belantamab mafodotin non dovrebbe** essere utilizzato (se non se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)."

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario dopo almeno due precedenti linee di terapia. Focus sul setting di pazienti triplo refrattari (a inibitore del proteasoma, immunomodulatore e anticorpo monoclonale anti-CD38, cornice blu)



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

2.2. Risdiplam nel trattamento della SMA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di risdiplam per il "trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2". Il farmaco è classificato in classe H RNRL. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della SMA deve avvenire attraverso il registro web based AIFA.

La CRF ha chiesto al coordinatore di riunire, con il supporto del Servizio Assistenza Ospedaliera Area malattie rare, i Centri SMA individuati per la prescrizione di nusinersen e della terapia genica al fine di definire:

- il ruolo in terapia di risdiplam nel trattamento della SMA 5q
- la casistica candidabile al trattamento con questo farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia degenerativa neuromuscolare rara (incidenza globale stimata: 8,5-10,3/100.000 nati vivi), su base genetica, autosomica recessiva, causata da una delezione/mutazione in omozigosi nel gene SMN1 (survival motor neuron 1) che codifica per la proteina SMN, una proteina coinvolta nel trofismo e nella sopravvivenza dei motoneuroni.

In un individuo normale il gene SMN1 produce una proteina SMN funzionale. Un secondo gene, SMN2, contribuisce alla formazione della proteina SMN che però è per il 90% non funzionale, a causa dell'esclusione dell'esone 7 dall'RNA messaggero (mRNA): SMN2 differisce da SMN1 per 5-11 nucleotidi di cui 1 (sostituzione da citosina a timina) presente nell'esone 7 ne comporta uno splicing alternativo, con esclusione dell'esone dall'mRNA.

Nei pazienti con SMA, essendo il gene SMN1 deletato o mutato, la proteina SMN viene prodotta solo da SMN2. Il gene SMN2 può essere presente in un numero variabile di copie (da 0 a 8). Il numero di copie di SMN2 è predittivo della gravità della SMA: i pazienti con più copie hanno in genere forme meno gravi della malattia e ad insorgenza più tardiva.

Risdiplam è un modificatore dello splicing del pre-mRNA del gene SMN2; modifica lo splicing di SMN2 per spostare l'equilibrio dall'esclusione dell'esone 7 alla sua inclusione nella trascrizione dell'mRNA, portando ad una maggiore produzione di proteina SMN funzionale e stabile.

Il farmaco è formulato come polvere per soluzione orale contenente 60 mg di principio attivo. La polvere deve essere ricostituita da un operatore sanitario prima di essere dispensata e la soluzione orale ottenuta ha una concentrazione di 0,75 mg/ml.

La posologia è funzione dell'età e del peso corporeo; a partire dai 2 anni e 20 kg di peso è prevista una "dose flat" di 5 mg (corrispondenti a 6,6 ml di soluzione).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di risdiplam si è basata principalmente sugli studi FIREFISH (parte 2) e SUNFISH (parte 2).

FIREFISH (parte 2) è uno studio in aperto a braccio singolo che ha arruolato 41 pazienti di età compresa tra 1 e 7 mesi (età mediana: 5,3 mesi, range: 2,2-6,9 mesi), diagnosi genetica di SMA 5q, diagnosi clinica di SMA 1 (onset tra 28 giorni e 3 mesi), 2 copie di SMN2. I pazienti sono stati trattati con risdiplam per 12 mesi. [Darras BT et al. NEJM 2021]

L'esito primario era rappresentato dalla capacità di sedere senza aiuto per ≥ 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento (item 22 della sottoscala che valuta i movimenti grossolani della Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3° ed.).

Gli esiti secondari principali, valutati a 12 mesi, erano rappresentati da: raggiungimento di uno score ≥ 40 sulla scala CHOP-INTEND¹; incremento ≥ 4 punti dello score CHOP-INTEND vs baseline; guadagno di milestone motori sulla HINE-2²; sopravvivenza senza eventi (valutata come percentuale di pazienti vivi senza necessità di ventilazione permanente).

I risultati raggiunti nei pazienti trattati con risdiplam sono stati confrontati con un "performance criterion" basato sulla storia naturale della SMA tipo 1.

Risultati principali:

Capacità di sedere senza aiuto per ≥ 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento (esito 1°): era in grado di sedere senza supporto il 29% dei bambini trattati rispetto al 5% atteso in base alla storia naturale della malattia.

Esiti secondari principali (valutati a 12 mesi):

Percentuale di pazienti che hanno raggiunto uno score ≥ 40 sulla scala CHOP-INTEND: il 50% dei pazienti trattati ha raggiunto l'esito, rispetto al 17% atteso in base alla storia naturale della malattia.

¹ la scala CHOP-INTEND va da 0 a 64, i punteggi più alti indicano una funzione motoria migliore

² Scala HINE-2: lo score va da 0 a 26, i punteggi più alti indicano una funzione motoria migliore

Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un incremento ≥ 4 punti dello score CHOP-INTEND vs baseline: il 90% dei pazienti trattati ha raggiunto l'esito rispetto al 17% atteso in base alla storia naturale della malattia.

Risposta (guadagno di milestone motori sulla HINE-2): il 78% dei pazienti trattati è stato considerato responder, rispetto al 12% atteso in base alla storia naturale della malattia.

Sopravvivenza senza eventi: l'85% dei pazienti trattati ha raggiunto l'esito rispetto al 42% atteso in base alla storia naturale della malattia.

SUNFISH (parte 2) è un RCT multicentrico, in doppio cieco che ha arruolato 180 pazienti di età compresa tra 2 e 25 anni (età mediana allo screening 9 anni, range 2-25), con una diagnosi genetica di SMA 5q, non deambulanti³, in grado di sedersi autonomamente⁴ ed uno score ≥ 2 nell'entry item A del Revised Upper Limb Module (RULM)⁵. Il principale criterio di esclusione era rappresentato dall'aver ricevuto un precedente trattamento con altre terapie target per SMN2 o la terapia genica.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere risdiplam o placebo per 12 mesi e stratificati in base all'età (2-5 anni, 6-11 anni, 12-17 anni e 18-25 anni).

Era preplanificata una estensione in aperto di 12 mesi seguita da una ulteriore estensione in aperto di 3 anni. Attualmente risultano pubblicati i risultati a 12 mesi.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione dello score totale MFM32⁴ vs baseline.

Gli esiti secondari principali, in ordine gerarchico di valutazione, erano rappresentati da:

1. percentuale di pazienti che avevano mostrato un miglioramento marcato (variazione ≥ 3 punti) valutato con la scala MFM32;
2. variazione vs baseline del punteggio RULM⁵;
3. variazione vs baseline dello score HFMSE⁶;
4. variazione (%) del FVC vs baseline;
5. variazione dello score relativo agli arti superiori sulla Spinal Muscular Atrophy Independence Scale (SMAIS)⁷ in base a quanto riportato dai caregivers;
6. percentuale di pazienti giudicati «migliorati» sulla CGI-C.

Almeno 1/3 dei pazienti arruolati richiedeva assistenza respiratoria (ausili alla tosse o PAP), nessuno la ventilazione polmonare; il 97-98% dei pazienti era in grado di ingerire cibi solidi.

Risultati principali (a 12 mesi):

Variazione dello score totale MFM324 vs baseline (esito primario): lo score medio è aumentato di 1,36 punti nel braccio risdiplam mentre si è ridotto di 0,19 punti nel braccio placebo. La differenza assoluta è risultata statisticamente significativa: +1,55 punti [95% CI 0,30-2,81]. La superiorità di risdiplam vs placebo è stata dimostrata.

In un'analisi per sottogruppi la differenza rispetto al placebo si è mantenuta statisticamente significativa nei pazienti più piccoli (2-6 anni; l'età era l'unico fattore di stratificazione e i pazienti di età compresa tra i 2 anni e < 6 anni rappresentavano il 30% del totale dei pazienti arruolati e trattati nello studio SUNFISH), nei pazienti con minor gravità di malattia ed in quelli con 3 copie di SMN 2 (84% dei pazienti).

Esiti secondari principali (in ordine gerarchico di valutazione):

Percentuale di pazienti che avevano mostrato un miglioramento marcato (variazione ≥ 3 punti) valutato con la scala MFM32: il 38% dei pazienti con risdiplam vs il 24% con placebo ha raggiunto l'esito. La differenza tra i bracci è risultata statisticamente significativa: OR 2,35 [95% CI 1,01-5,44].

³ non deambulante: il paziente non era in grado di percorrere ≥ 10 m non assistito

⁴ definito come il raggiungimento di uno score ≥ 1 nell'item 9 della scala a 32-item Motor Function Measure (MFM32) = in grado di mantenere la posizione seduta per 5 sec con l'aiuto di uno o entrambi gli arti superiori. La scala MFM32 va da 0 a 96 punti, i punteggi più alti indicano una funzione motoria migliore.

⁵ uno score RULM di almeno 2 corrisponde alla capacità di "portare 1 o 2 mani alla bocca ma non un peso di 200 g". La scala RULM va da 0 a 37 punti, i punteggi più alti indicano una funzione motoria migliore.

⁶ la scala HFMSE va da 0 a 66 punti, i punteggi più alti indicano una funzione motoria migliore.

⁷ la scala SMAIS va da 0 a 44 punti, punteggi più alti indicano una maggior indipendenza nel completare le attività quotidiane.

Variatione vs baseline del punteggio RULM: il punteggio è aumentato mediamente di 1,61 punti nel braccio risdiplam e di 0,02 punti nel braccio placebo; la differenza assoluta è risultata statisticamente significativa: +1,59 punti [95% CI 0,55-2,62].

Variatione vs baseline dello score HFMSE: il punteggio è aumentato mediamente di 0,95 punti nel braccio risdiplam e di 0,37 punti nel braccio placebo; la differenza assoluta è risultata non statisticamente significativa: +0,58 punti [95% CI da -0,53 a +1,69].

Variatione (%) del FVC vs baseline: la variazione media è stata pari a -5,16% nel braccio risdiplam e a -3,11% nel braccio placebo; la differenza non è risultata statisticamente significativa: -2,05% [95% CI da -6,67 a +2,56].

Variatione dello score SMAIS: il punteggio medio è aumentato di 1,65 punti nel braccio risdiplam vs una riduzione di 0,91 punti nel braccio placebo; la differenza [+2,55 punti (95% CI 0,93-4,17)] seppur statisticamente significativa è relativa ad un esito secondario che nell'ordine gerarchico di valutazione è successivo a due esiti per i quali non si sono osservate differenze statisticamente significative tra risdiplam e placebo. Pertanto, il risultato appare incerto.

Percentuale di pazienti giudicati «migliorati» sulla CGI-C: 48% con risdiplam vs 40% con placebo, la differenza non era risultata statisticamente significativa [OR 1,38 (95% CI 0,70-2,74)].

Commento allo studio: i risultati ottenuti, anche ove statisticamente significativi, sono in termini assoluti modesti e sembrano indicare una possibile stabilizzazione della malattia nei 12 mesi di durata dello studio più che un guadagno in termini di attività motoria. Questo risultato viene comunque considerato importante dal punto di vista clinico essendo la SMA una malattia degenerativa progressiva. Allo stato attuale delle conoscenze, non è noto se il beneficio osservato si mantenga o meno sul lungo termine.

2.3. Dupilumab. Valutazione delle estensioni delle indicazioni al trattamento di:

- dermatite atopica grave nei bambini di età 6-11 anni (200 mcg e 300 mcg siringhe pre-riempite);
- asma grave negli adulti e adolescenti a partire dai 12 anni (300 mcg penne pre-riempite)

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 dell'estensione delle indicazioni di dupilumab al trattamento della dermatite atopica grave nei bambini tra i 6 e gli 11 anni di età eleggibili alla terapia sistemica. Per questa indicazione il farmaco è classificato in classe H RNRL e la prescrizione da parte dei Centri che sono già stati individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN. All'indicazione, in analogia a quanto previsto per la fascia di età 12-17 anni, è stata riconosciuta l'innovatività piena, senza estensione del periodo di validità della stessa. Le confezioni prescrivibili per la fascia di età 6-11 anni sono, come da determina AIFA (GU n. 42 del 19.02.2022) quelle da 2 siringhe preriempite contenenti 300 mg o 200 mg di dupilumab.

La CRF ha, inoltre, recepito l'estensione della prescrivibilità per l'indicazione come add on nella terapia di mantenimento dell'asma grave con infiammazione di tipo 2 alla confezione da 1 penna preriempita da 300 mg di dupilumab.

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 (IL4R alfa/IL-13Ralfa). Le due citochine giocano un ruolo rilevante nell'insorgenza di patologie infiammatorie di tipo 2 come la dermatite atopica e l'asma. Il blocco della via IL-4/IL-13 riduce i mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Con due distinte determinine pubblicate nella GU n. 42 del 19.02.2022 AIFA ha:

- negoziato la rimborsabilità del farmaco per l'indicazione nella dermatite atopica grave nella fascia di età 6-11 anni, definendo i criteri di eleggibilità al trattamento ed inserendo la stessa nel registro web based già attivo per la fascia d'età 12-17 anni. Alla fascia 6-11 anni sono abbinate le confezioni da 2 siringhe preriempite contenenti 300 mg o 200 mg di dupilumab. Anche per la fascia d'età 6-11 anni AIFA ha confermato l'innovatività piena, il cui termine coincide con quello già definito per la fascia d'età 12-17 anni (9 dicembre 2023);

- esteso la prescrivibilità per l'asma grave con infiammazione di tipo 2 alla confezione da 1 penna preriempita da 300 mg di dupilumab. Per tale indicazione erano già prescrivibili le confezioni da 1 siringa preriempita da 300 mg e 1 siringa o 1 penna preriempita da 200 mg. Il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la "prescrizione SSN di Dupixent (dupilumab) nell'asma grave con infiammazione di tipo 2" è stato aggiornato per ricomprendere anche la nuova confezione negoziata.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Di seguito sono descritte le prove di efficacia e sicurezza principali relative all'estensione di indicazione nel trattamento della dermatite atopica grave in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni.

L'estensione delle indicazioni di dupilumab si è basata principalmente sui risultati dell'RCT multicentrico in doppio cieco LIBERTY AD PEDS. [Paller AS et al. J Am Acad Dermatol 2020]

Lo studio ha arruolato 367 bambini di età compresa tra 6 ed 11 anni (età media: 8,5 anni) e di peso ≥ 15 kg (peso medio 32 kg; il 50% dei bambini pesava meno di 30 kg), una diagnosi di dermatite atopica da almeno 1 anno al momento dello screening, un IGA score = 4⁸, un EASI score ≥ 21 ⁹ (score medio: 37-39). L'area interessata doveva essere pari ad almeno il 15% della superficie corporea (media: 55-60%), i pazienti dovevano presentare un punteggio relativo al prurito su base settimanale (nel momento peggiore) ≥ 4 sulla scala NRS (punteggio settimanale medio: 7,7) e una storia documentata di mancata risposta ai trattamenti topici nei 6 mesi precedenti il baseline.

Il 30% dei bambini arruolati aveva assunto in precedenza farmaci sistemici per la dermatite atopica (AD) ed il 60% presentava almeno una patologia su base allergica concomitante.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- dupilumab (DUPI) secondo uno schema di somministrazione ogni 2 settimane ad una dose di 100 mg, se il peso al baseline era < 30 kg [con una dose di carico di 200 mg una tantum] oppure ad una dose di 200 mg, se il peso al baseline era ≥ 30 kg [con una dose di carico di 400 mg una tantum];
- DUPI alla posologia di 300 mg ogni 4 settimane [con una dose di carico di 600 mg una tantum]
- placebo

I pazienti sono stati stratificati in base alla gravità della AD (IGA score 3 o 4) ed al peso corporeo (< 30 kg o ≥ 30 kg).

Tutti i bambini hanno applicato in concomitanza un corticosteroide topico a moderata potenza a partire da 2 settimane prima del baseline.

Era consentita l'applicazione di corticosteroidi topici ad alta potenza o farmaci sistemici per la AD se durante il trattamento i bambini presentavano un IGA score di 4 o sintomi intollerabili.

Lo studio prevedeva una fase di screening fino a 9 settimane, una fase di standardizzazione del corticosteroide topico di 2 settimane ed una fase di trattamento in doppio cieco di 16 settimane, al termine della quale i pazienti entravano nel follow up (12 settimane) o nell'estensione in aperto.

Gli esiti co-primari di efficacia, valutati a 16 settimane, erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che presentavano un IGA score di 0 o 1 e dalla percentuale di pazienti che ottenevano un miglioramento $\geq 75\%$ vs baseline del punteggio sulla scala EASI (EASI-75).

Gli esiti secondari principali erano rappresentati dalla variazione percentuale dello score EASI e dalla variazione del punteggio relativo alla massima intensità del prurito sulla Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS).

Risultati principali (valutati a 16 settimane):

Esiti co-primari:

Percentuale di pazienti con IGA score di 0 o 1: il 29,5% dei pazienti trattati con lo schema di DUPI ogni 2 settimane ed il 32,8% di quelli trattati ogni 4 settimane ha raggiunto l'esito vs l'11,4% con placebo. Entrambi i dosaggi si sono dimostrati superiori al placebo: differenza assoluta pari a +18,1% [95% CI 8,3-28,0] per lo schema ogni 2 settimane e a +21,4% [95% CI 11,4-31,5] per lo schema ogni 4 settimane.

⁸ **Investigator's Global Assessment (IGA) score:** scala che misura la gravità globale della dermatite atopica. Il punteggio va da 0 a 4. A punteggio più alto corrisponde una maggior gravità; la variazione minima clinicamente rilevante non è stabilita.

⁹ **Eczema Area and Severity Index (EASI) score:** viene calcolato considerando l'estensione della superficie corporea affetta da dermatite e la gravità dei segni della malattia (eritema, edema/papule, escoriazione, lichenificazione). Va da 0 a 72; a punteggio più alto corrisponde maggior gravità. In particolare: un punteggio di 0 corrisponde a assenza di dermatite, tra 0,1 e 1 a cute pressochè pulita, tra 1,1 e 7,0 a dermatite lieve, tra 7,1 e 21,0 a dermatite moderata, tra 21,1 e 72 a dermatite grave. La variazione minima clinicamente rilevante è di 6,6 punti

Percentuale di pazienti che ottengono un EASI-75: il 67,2% dei pazienti trattati con lo schema di DUPI ogni 2 settimane ed il 69,7% di quelli trattati ogni 4 settimane ha raggiunto l'esito vs il 26,8% con placebo. Entrambi i dosaggi si sono dimostrati superiori al placebo: differenza assoluta pari a +40,4% [95% CI 29,0-51,8] per lo schema ogni 2 settimane e a +42,8% [95% CI 31,5-54,2] per lo schema ogni 4 settimane.

Esiti secondari principali:

Variatione percentuale dello score EASI: il punteggio si è ridotto mediamente del 78,4% nel braccio DUPI ogni 2 settimane, dell'82,1% nel braccio DUPI ogni 4 settimane e del 48,6% nel braccio placebo.

Entrambi gli schemi posologici sono risultati superiori al placebo: la differenza assoluta è stata pari, rispettivamente a -29,8% [95% CI da -36,3 a -23,2] per lo schema ogni 2 settimane e a -33,4% [95% CI da -40,1 a -26,8] per lo schema ogni 4 settimane.

Variatione percentuale del punteggio NRS relativo alla massima intensità del prurito: il punteggio medio si è ridotto del 57,0% nel braccio DUPI ogni 2 settimane, del 54,6% nel braccio DUPI ogni 4 settimane e del 25,9% nel braccio placebo.

Entrambi gli schemi posologici sono risultati superiori al placebo: la differenza assoluta è stata pari, rispettivamente a -31,0% [95% CI da -38,8 a -23,3] per lo schema ogni 2 settimane e a -28,6% [95% CI da -36,5 a -20,8] per lo schema ogni 4 settimane.

Il dossier EMA include i risultati della fase di estensione fino a 104 settimane, che ha arruolato globalmente 368 pazienti, la maggior parte dei quali provenienti dallo studio registrativo LIBERTY AD PEDS. In base ai dati disponibili l'efficacia del farmaco sembra essere mantenuta sul lungo periodo: il 51,5% dei pazienti aveva uno score IGA di 0 o 1 alla settimana 104 e il 76,7% aveva raggiunto un EASI 75; il 63,3% un EASI 90.

Sicurezza. Nel periodo di osservazione non sono emersi eventi avversi inattesi per il farmaco.

2.4. Glicopirronio/formoterolo per la terapia inalatoria di mantenimento della BPCO

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 della associazione preconstituita di glicopirronio 7,2 mcg + formoterolo 5 mcg in sospensione pressurizzata per inalazione come terapia broncodilatatrice di mantenimento per attenuare i sintomi di pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Ogni inalatore è predosato per 120 erogazioni. Il farmaco è classificato in A RR e rimborsato dal SSN nell'ambito dei criteri di appropriatezza definiti nella nota AIFA 99.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Glicopirronio/formoterolo rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica di un anticolinergico in associazione con un beta2-agonista (LAMA/LABA) rimborsata per il trattamento di mantenimento nei pazienti con diagnosi certa di BPCO di grado moderato-grave nell'ambito dei criteri di appropriatezza prescrittivi definiti dalla nota 99 ovvero in caso di mancata/insufficiente risposta alla monoterapia LABA o LAMA [Raccomandazioni LG GOLD *update* 2020].

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

I principali RCT registrativi (studi PINNACLE 1 e PINNACLE 2) hanno valutato efficacia e sicurezza della duplice associazione glicopirronio/formoterolo in sospensione pressurizzata (GFF-MDI) due erogazioni/die (mattino e sera) rispetto ai monocomponenti formoterolo (FF-MDI), glicopirronio (GP-MDI) entrambi in sospensione pressurizzata e placebo 2 erogazioni/die (mattino e sera) [Martine F et al. CHEST 2017].

Gli studi hanno disegno e durata sovrapponibili; unica differenza è la presenza di un quarto braccio di confronto in aperto verso tiotropio DPI per lo studio PINNACLE 1.

Complessivamente gli RCT hanno arruolato 3.718 pazienti di età compresa fra 40 e 80 anni (media 62-64 anni), fumatori (53-57%) o con storia pregressa di abitudine al fumo di oltre 10 packs-anno (range di 50-53 packs/anno). Criterio di arruolamento agli studi era una BPCO di grado moderato-grave (definito come rapporto FEV₁/FVC post-broncodilatatore <0,70 e FEV₁ <80% dell'atteso); il 41,6% dei pazienti aveva una BPCO di grado B e il 45,6% grado D secondo le LG GOLD *update* 2020. I pazienti arruolati presentavano un grado di dispnea, valutato con il questionario mMRC, di 1,8 (media) e il 57% di loro aveva un punteggio ≥2;

la capacità di svolgere attività fisica è stata valutata con il questionario CAT ed in media i pazienti avevano un punteggio di 18 mentre l'87% dei soggetti aveva un $CAT \geq 10$. Le co-morbidità maggiormente rappresentate erano ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia. I farmaci più comunemente assunti dai pazienti al baseline erano: salbutamolo (63,9% e 70,4%) e tiotropio (26,0% e 20,6%); il 64-62% dei soggetti non usava ICS al baseline.

L'esito co-primario valutato alla 24° settimana di trattamento era la variazione dal baseline del FEV_1 pre-dose (mattutino) e del punteggio che valuta il grado di dispnea (*TDI-Transition Dyspnea Index focal score*). Gli esiti secondari principali erano: la variazione dal baseline del punteggio del questionario *St. George's Respiratory* (SGRQ). Solo nel PINNACLE-1 è stata valutata la variazione del FEV_1 a valle per il confronto in aperto fra GFF e GP verso tiotropio.

Risultati

Esiti co-primari valutati alla 24° settimana.

Variazione dal baseline del FEV_1 al mattino pre-dose e del punteggio TDI (dispnea): l'associazione di glicopirronio + formoterolo MDI è risultata superiore ai singoli componenti (FF e GP) e al placebo, ma la variazioni dello score TDI (dispnea) e del questionario *St. George's Respiratory* (esito secondario) non hanno raggiunto la differenza minima clinicamente rilevante (≥ 1 unità in TDI focal score e di ≥ 4 unità in SGRQ score).

PINNACLE-1	PINNACLE-2
ΔFEV_1 al mattino (pre-dose)	
GFF vs P: 158 ml (IC95% 182-183)	GFF vs P: 129 ml (IC95% 103-155)
GFF vs FF: 64 ml (IC95% 44-843)	GFF vs FF: 57 ml (IC95% 36-78)
GFF vs GP: 60 ml (IC95% 39-80)	GFF vs GP: 55 ml (IC95% 34-76)
Δ TDI score	
GFF vs P: 0,47 (IC95% 0,21-0,72)	GFF vs P: 0,33 (IC95% 0,11-0,56)
GFF vs FF: 0,16 (IC95% 0,03-0,36)	GFF vs FF: 0,28 (IC95% 0,10-0,46)
GFF vs GP: 0,27 (IC95% 0,07-0,47)	GFF vs GP: 0,21 (IC95% 0,03-0,40)
Δ SGRQ total score	
GFF vs P: -2,39 (IC95% da -4,07 a -0,71)	GFF vs P: -1,66 (IC95% da -3,34 a -0,02)

Non è possibile esprimere valutazioni sul confronto fra GFF e tiotropio considerato che la somministrazione in aperto potrebbe aver influenzato il drop out dallo studio (minore nel braccio tiotropio) poiché di fatto i pazienti sapevano di assumere un farmaco attivo.

Un ulteriore RCT di fase 3 in doppio cieco di confronto GFF verso monocomponenti e placebo (N= 1.756 pazienti), con disegno, durata ed esiti sovrapponibili a quelli degli studi precedenti ha mostrato risultati coerenti a quelli osservati negli studi PINNACLE 1 e 2 (Studio **PINNACLE 4** -Lipworth BJ et al. *International Journal of COPD* 2018).

2.5. Glicopirronio/formoterolo/budesonide per la terapia inalatoria di mantenimento della BPCO

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 dell'associazione preconstituita di formoterolo 5 mcg + glicopirronio 7,2 mcg + budesonide 160 mcg in sospensione pressurizzata per inalazione nel trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati con un'associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o un'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione. Ogni inalatore è predosato per 120 erogazioni. Il farmaco è classificato in A RRL e rimborsato dal SSN nell'ambito dei criteri di appropriatezza definiti dalla nota 99 e prescrivibile da parte di centri ospedalieri o specialisti pneumologo, allergologo, geriatra e internista con compilazione del Piano terapeutico AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Formoterolo/Glicopirronio/budesonide rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica di triplice associazione (LABA/LAMA/ICS) per il trattamento di mantenimento nei pazienti con diagnosi certa di BPCO di grado

moderato-grave nell'ambito dei criteri di appropriatezza prescrittivi definiti dalla nota 99 ovvero in caso di mancata/insufficiente risposta alla duplice terapia LABA/LAMA (raccomandazioni LG GOLD 2020).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione da parte di EMA di una triplice terapia a base di formoterolo/glicopirronio/budesonide (BFG-MDI) per il trattamento di pazienti **con BPCO sintomatica nonostante la terapia inalatoria di mantenimento**, si è basata sulla valutazione di 2 RCT principali:

- Studio KRONOS [Ferguson GT et al. *Lancet Respir Med* 2018]
- Studio ETHOS [Rabe KF et al. *NEJM* 2020]

Lo studio KRONOS è un RCT di fase 3 multicentrico (N= 1.902 pz) della durata di 24 settimane a 4 bracci (2:2:1:1) di trattamento:

- **BUD 320 mcg/FF 10 mcg/GLY 14,4 mcg (BFG-MDI)** 2 puff/die; n=639
- **FF 10 mcg/GLY 14,4 (FG MDI)** 2puff/die; n=625
- **BUD 320 mcg/FF 10 mcg (BF- MDI)** 2 puff/die; n= 314
- BUD 400 mcg/FF (BF DPI), 2 inalazioni BID, in aperto; n= 318

Il disegno dello studio prevedeva: un confronto in doppio cieco della triplice terapia ICS/LABA/LAMA verso la duplice terapia LABA/LAMA e ICS/LABA formulati come co-sospensione pressurizzata in un unico *device* di erogazione (MDI); un confronto in aperto della triplice terapia ICS/LABA/LAMA MDI verso la duplice terapia ICS/LABA formulata in polvere per inalazione (DPI).

Gli esiti primari valutati alla 24° settimana su un'ipotesi di superiorità erano:

- variazione dell' AUC_{0-4h} (confronti: TRIPLICE vs budesonide/formoterolo MDI e TRIPLICE MDI vs budesonide/formoterolo DPI);
- variazione del FEV_1 (a valle) prima della dose del mattino (confronto: TRIPLICE vs glicopirronio/formoterolo MDI)

Come esiti secondari principali sono stati valutati: la variazione del FEV_1 predose (mattutino) per il confronto fra la TRIPLICE MDI e budesonide/formoterolo MDI; il tasso di riacutizzazioni moderate e gravi ed il tempo al peggioramento clinicamente rilevante [(CID)¹⁰ (BGF MDI vs GFF MDI, vs BFF MDI, e vs BUD/FORM DPI)].

Risultati.

Le caratteristiche dei pazienti al baseline erano: età (media): 66 aa; forti fumatori (mediana): 45 pacchetti/aa; il 50% di loro aveva una BPCO di grado moderato e il 43% di grado grave. La maggior parte dei pazienti non aveva avuto una riacutizzazione della malattia nei 12 mesi precedenti (74% dei pz); il 72% dei soggetti era in trattamento con ICS allo screening; FEV_1 post-salbutamolo 50% dell'atteso; lo score CAT medio era di 18-19; il numero di puff di salbutamolo/die 3-4 (mediana).

Rispetto agli esiti primari valutati:

- **variazione dell' AUC_{0-4h} :** la triplice BFG -MDI ha dimostrato di essere superiore alla duplice (LABA/ICS) e nel confronto in aperto superiore alla duplice LABA/ICS in formulazione DPI; la differenza osservata è stata di 104 ml (IC95% 77-131ml) e 91 ml (IC95% 64-117 ml), rispettivamente.
- **FEV_1 pre-dose (mattutino):** si è osservata una differenza statisticamente significativa fra triplice e duplice (LABA/LAMA) ma il valore osservato è di 22 ml quindi inferiore a quella considerata clinicamente rilevante di 100 ml.

La triplice ha dimostrato di migliorare il FEV_1 pre-dose (mattutino), ma la differenza verso la duplice terapia (LABA/ICS), seppure statisticamente significativa, era pari a 74 ml, di fatto inferiore a quella clinicamente rilevante (100 ml). Il tasso annualizzato di riacutizzazioni era pari, rispettivamente, a 0,95 vs 0,46 con LABA/LAMA/ICS rispetto all'associazione LABA/LAMA [RR 0,48 (IC95% 0,37-0,64)], mentre la differenza con LABA/ICS (MDI o DPI) non è risultata statisticamente significativa. Rispetto ai pazienti trattati con duplice terapia LABA/ICS, l'1,8% in meno di pazienti in terapia con la triplice è andata incontro ad un peggioramento clinicamente rilevante (CID); si è osservato un vantaggio a favore della triplice statisticamente significativo anche rispetto alla DUPLICE LABA/ICS (differenza assoluta pari a circa -4,5% vs MDI e a -6,5% vs DPI). Non si

¹⁰ CID = riduzione di almeno 100 ml del FEV_1 a valle, aumento di almeno 4 punti dello score SGRQ, un TDI focal score di -1 punto o inferiore o una riacutizzazione moderata o grave di BPCO occorsa nelle 24 settimane di trattamento.

sono osservate differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento nell'utilizzo giornaliero dei puff di salbutamolo.

Lo studio ETHOS è un RCT di fase III, multicentrico, doppio cieco che ha arruolato 8.509 pazienti con BPCO sintomatica nonostante la terapia inalatoria di mantenimento che ha confrontato la triplice associazione BFG-MDI (alta e bassa dose di budesonide) con la duplice LABA/ICS, su una ipotesi di non inferiorità (margine di non inferiorità: 1,1 sulla *rate ratio* per il confronto) e se dimostrata la non inferiorità è stata valutata la superiorità.

Come esito 1° lo studio ETHOS ha valutato, dopo 52 settimane di trattamento, il tasso annualizzato di riacutizzazioni moderate e gravi¹¹; gli esiti 2° erano rappresentati dalla variazione del ricorso giornaliero all'uso di *rescue therapy*, dal tempo alla prima riacutizzazione moderata o grave, dal tasso annualizzato di riacutizzazioni gravi e dal tempo al decesso per qualunque causa.

Risultati

Le caratteristiche della popolazione al baseline erano sovrapponibili a quelle dei soggetti arruolati nello studio KRONOS (età media di 65 anni), storia di fumo di un elevato n. di sigarette (mediana 47 pacchetti/anno), 42% erano ancora fumatori, in trattamento con ICS allo screening l'80%; FEV₁ post-salbutamolo 43% dell'atteso, reversibilità post-broncodilatatore 30%, score CAT medio di 20). Unica eccezione è rappresentata dalle pregresse riacutizzazioni: il **43% dei pazienti** aveva manifestato almeno una riacutizzazione moderata o grave nei 12 mesi precedenti, il **56-57% dei pazienti** almeno 2 (1 paziente su 5 ne era occorsa almeno una grave).

La triplice (entrambe le dosi) ha ridotto il numero di riacutizzazioni in modo statisticamente significativo rispetto alle associazioni LABA/LAMA e LABA/ICS; la riduzione ottenuta (tasso annualizzato) è stata di 0,3 riacutizzazioni moderato/gravi rispetto alla DUPLICE LABA/LAMA e di 0,16 riacutizzazioni moderate/gravi per anno vs la DUPLICE LABA/ICS.

Il tasso di riacutizzazioni gravi si è ridotto raggiungendo la significatività statistica solo con la TRIPLICE alla dose più alta di BUD e solo rispetto alla DUPLICE LABA/ICS. La differenza assoluta nel tasso annualizzato di riacutizzazioni è stata pari a 0,03 riacutizzazioni gravi per anno.

La differenza nel numero di decessi per qualunque causa è risultata statisticamente significativa solo per il confronto tra TRIPLICE contenente 320 mcg di BUD vs DUPLICE LABA/LAMA (in termini assoluti -1%).

2.6. Fidaxomicina nel "trattamento delle infezioni da Clostridioides difficile (CDI) note anche come diarrea associata a *C. difficile*": rivalutazione su richiesta degli specialisti infettivologi

La Segreteria scientifica ha informato la CRF della richiesta proveniente dagli specialisti infettivologi di rivalutare il parere espresso nel 2013 rispetto a fidaxomicina, alla luce dell'aggiornamento delle principali Linee Guida internazionali (IDSA 2021 e ESCMID 2021) sul trattamento delle CDI.

La CRF concorda di approfondire la richiesta nella riunione di aprile.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 11 luglio 2022

¹¹ Riacutizzazioni moderate: riacutizzazioni che hanno comportato il trattamento con corticosteroidi sistemici, antibiotici o entrambe le classi di farmaci per almeno 3 gg
Riacutizzazioni gravi: riacutizzazioni che hanno comportato ospedalizzazione o decesso