



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 17 novembre 2022 ore 14:30 – 19:00

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott. Marco Fusconi, Dott. Giuseppe Longo, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Ricconi, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Il Dott. Carlo Descovich ha partecipato fino alle ore 18.05, il Dr. Marcello Galvani fino alle 17.45, la Dott.ssa Barbara Gavioli fino alle 17.02, la Dott.ssa Ester Sapigni fino alle 17.08; la Dott.ssa Marcora Mandreoli ha partecipato dalle 16.03 fino al termine della riunione, il Dott. Alessandro Navazio dalle 15.28 alle 17.52.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Era, inoltre, presente in qualità di uditore la Dr.ssa Elisa Sangiorgi, Professional dell'Area governo del Farmaco e dei Dispositivi medici della DG Cura della Persona, Salute e Welfare.

1.1. Aggiornamenti del Documento di indirizzo sulla terapia della COVID-19 lieve moderata a rischio di progressione verso una forma grave alla luce delle ultime decisioni di AIFA

La CRF ha condiviso le principali modifiche apportate al Documento di indirizzo sulla terapia della COVID-19 lieve moderata a rischio di progressione verso una forma grave alla luce delle ultime decisioni di AIFA. In particolare, per quanto riguarda:

- Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab): Il 16 settembre 2022 la Commissione Europea ha ratificato il parere positivo del CHMP di EMA relativo all'allargamento delle indicazioni approvate al "trattamento di adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni che pesano ≥ 40 kg) affetti da COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad aumentato rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19". Di conseguenza, AIFA ha:
 - recepito tale decisione
 - escluso il farmaco dall'elenco della L. 648/96, in cui era inserito per il trattamento precoce della COVID-19 lieve moderata a rischio di progressione limitatamente ai pazienti in cui "la prescrizione dei farmaci antivirali e degli anticorpi monoclonali autorizzati da EMA per il setting ambulatoriale sia considerata inappropriata dal punto di vista clinico e/o epidemiologico (in relazione alla circolazione delle varianti virali)" (GU n. 259 del 05.11.2022)
 - aggiornato di conseguenza il registro web based AIFA per la prescrizione degli anticorpi monoclonali nel trattamento precoce della COVID-19. Poiché l'indicazione nel trattamento precoce della COVID-19 è attualmente una indicazione approvata per Evusheld NON è più necessario, al momento di una eventuale prescrizione, raccogliere il consenso informato del paziente.
- Veklury® (Remdesivir): a seguito del parere espresso dalla CTS, AIFA ha modificato il Registro web based per la prescrizione di remdesivir per il "Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in pazienti adulti ed adolescenti di età ≥ 12 anni (e peso ≥ 40 kg), non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave", che a partire dal 09.11.2022 consente il trattamento anche di pazienti di età ≥ 12 anni (e peso pari ad almeno 40Kg). E' stato inoltre autorizzato l'uso di

remdesivir per il ritrattamento, laddove il paziente non sia stato già trattato con il medesimo o altro antivirale, per lo stesso episodio infettivo o nelle 4 settimane precedenti.

- i dati relativi all'epidemiologia delle varianti di SARS-CoV2 circolanti sul nostro territorio, che tengono conto di quanto emerso dall'ultima flash survey pubblicata sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità.

Si concorda di ricondividere il Documento con il Gruppo di Lavoro in modo da recepire eventuali ulteriori integrazioni prima dell'approvazione definitiva ai fini della diffusione alle Aziende sanitarie e della pubblicazione sul sito ERSalute.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

CARCINOMA EPATOCELLULARE (HCC) AVANZATO O NON RESECABILE 1°LINEA.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per atezolizumab in associazione a bevacizumab per il "trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di atezolizumab ed ha approvato le nuove raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato (1°Linea), come di seguito riportato.

Il farmaco atezolizumab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. È riconosciuta alla combinazione atezolizumab-bevacizumab l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/51_TECENTRIQ_HCC_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: Atezolizumab+Bevacizumab

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con atezolizumab+bevacizumab **deve essere** utilizzato".

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

Trattamento: Sorafenib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non operabile, non sottoposti a precedente terapia sistemica, il trattamento con sorafenib **non dovrebbe essere** utilizzato".

Raccomandazione **NEGATIVA**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **alta** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-sfavorevole**.

Trattamento: lenvatinib

Parere del Panel: "Non sono disponibili studi di confronto diretto tra lenvatinib e la nuova terapia di associazione, atezolizumab-bevacizumab, per il trattamento di 1° linea dell'epatocarcinoma avanzato-non operabile. Il Panel ritiene che l'utilizzo di lenvatinib possa avvenire per i pazienti in cui sia ritenuto clinicamente preferibile sulla base delle caratteristiche dei pazienti e degli aspetti organizzativi".

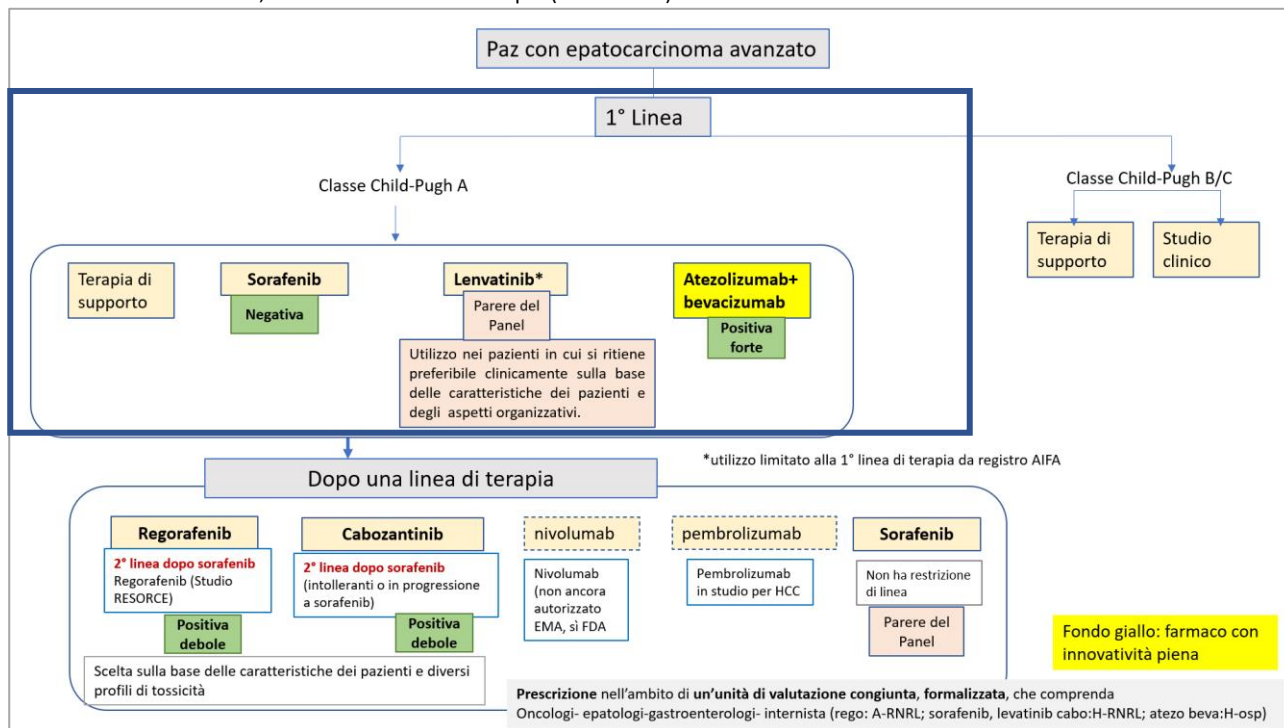
La CRF conferma che, come definito per gli altri farmaci già disponibili per il trattamento dell'epatocarcinoma (sorafenib, lenvatinib, regorafenib e cabozantinib) la prescrizione di atezolizumab in combinazione con bevacizumab debba avvenire nell'ambito di un'unità di valutazione che garantisca:

- la gestione multidisciplinare di tale patologia, da parte degli specialisti coinvolti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, infettivologo, radioterapista, etc), che garantisca il follow-up e la gestione degli eventi avversi;

- l’inserimento dei dati prescrittivi nel DB oncologico anche ai fini di un uso appropriato delle risorse

La scelta del centro prescrittore nell’ambito del gruppo multidisciplinare potrà essere definita in rapporto alle condizioni locali, considerando anche degli aspetti organizzativi.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia di atezolizumab+bevacizumab nel trattamento dell’epatocarcinoma avanzato o non resecabile, focus sulla 1°linea di terapia (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento. Ad atezolizumab è riconosciuta l’innovatività.

MESOTELIOMA PLEURICO NON RESECABILE

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a ipilimumab per il “trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epitelioide”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione rimborsata del trattamento di combinazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

La rimborsabilità negoziata da AIFA definisce il setting di terapia per i pazienti con “istologia non epitelioide”.

I farmaci Nivolumab e ipilimumab sono classificati in classe H OSP e la loro prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. È riconosciuta alla combinazione nivolumab+ipilimumab l’innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell’innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/49_OPDIVO_scheda_innovativita_GRADE_ipilimumab.pdf

Trattamento: nivolumab+ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile, con istologia non epitelioide, nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere utilizzato”.

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

Trattamento: chemioterapia a base di platino e pemetrexed

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile, con istologia non epitelioide, la chemioterapia a base di platino e pemetrexed **non deve essere** utilizzato”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto- sfavorevole**.

CARCINOMA DEL COLON RETTO (CRC) METASTATICO CON ELEVATA INSTABILITÀ DEI MICROSATELLITI (MSI-H) - DOPO UNA 1°LINEA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nivolumab in associazione a ipilimumab per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. I farmaci nivolumab e ipilimumab sono classificati in classe H-OSP e la loro prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

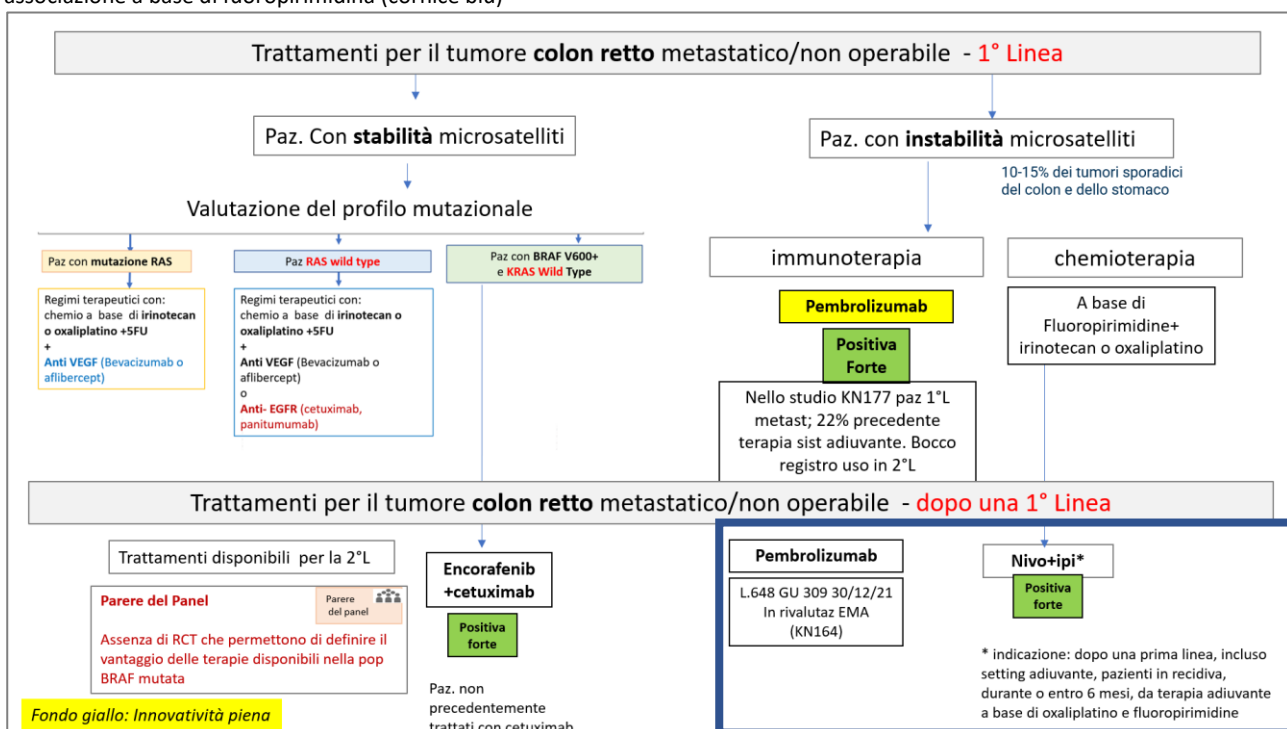
Trattamento: nivolumab+ipilimumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti, dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina, Nivolumab in associazione ad ipilimumab **deve essere utilizzato**”.

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

Nota: l’indicazione rimborsata prevede l’utilizzo dopo una prima linea, incluso il setting adiuvante, nei pazienti in recidiva, durante o entro 6 mesi, da terapia adiuvante a base di oxaliplatino e fluoropirimidine.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore del colon retto metastatico, focus su setting di pazienti con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsattelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina (cornice blu)



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

CARCINOMA UROTELIALE AVANZATO O METASTATICO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per avelumab in monoterapia per il “trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (urothelial carcinoma, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino”, ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’estensione di indicazione in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Avelumab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

È riconosciuta ad avelumab l’innovatività sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell’innovatività:

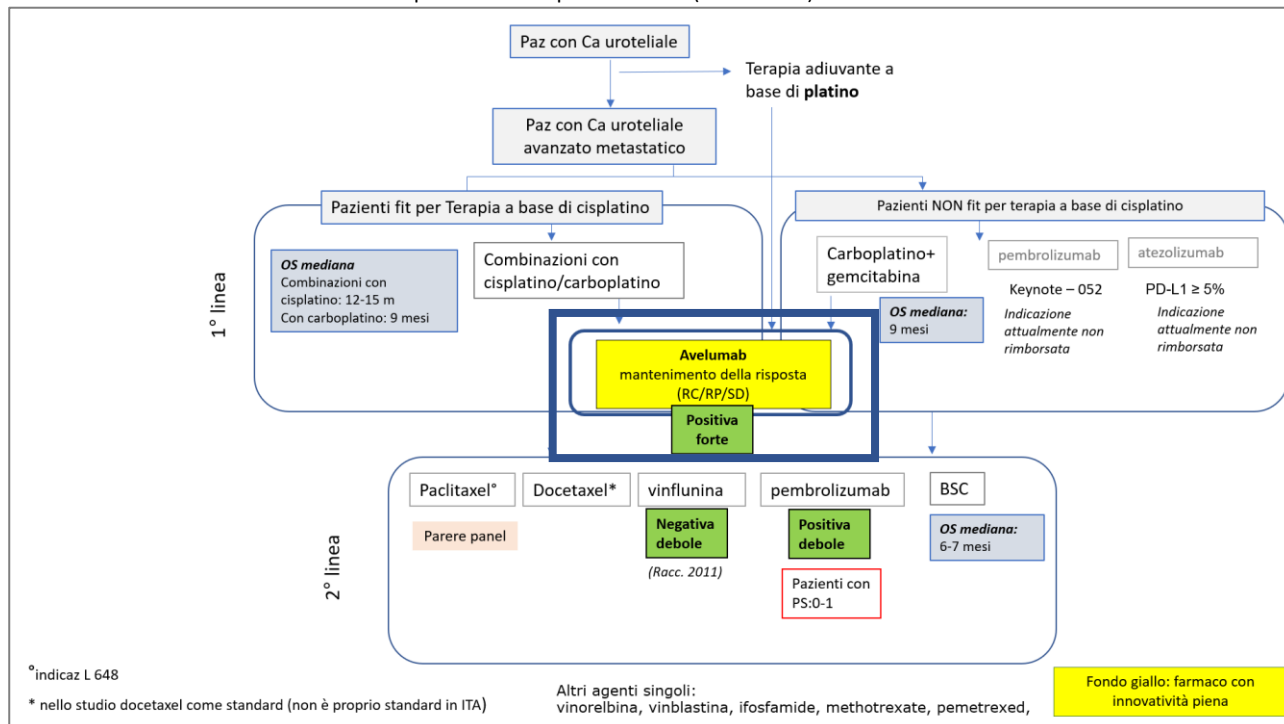
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1677514/4_Bavencio-avelumab_16126_UC_mantenimento_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: avelumab (mantenimento dopo chemioterapia di 1°Linea)

Raccomandazione: “Nei pazienti con carcinoma uroteliale, localmente avanzato o metastatico, senza progressione dopo chemioterapia a base di platino, il trattamento di mantenimento di prima linea con **avelumab deve essere utilizzato**”.

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore uroteliale avanzato o metastatico, focus sul trattamento di mantenimento dopo chemioterapia di 1°Linea (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Ad avelumab è stato riconosciuto il requisito di innovatività.

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 isatuximab “in combinazione con carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO confermando le precedenti raccomandazioni prodotte per i farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

SETTING: MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO (2° STEP) - PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE

Trattamento: isatuximab+carfilzomib+desametasone (IsaKd)

Raccomandazione: “Nei pazienti con mieloma multiplo, dopo almeno una linea di terapia, **isatuximab** in associazione a **carfilzomib** e **desametasone** (Isa 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**.

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)

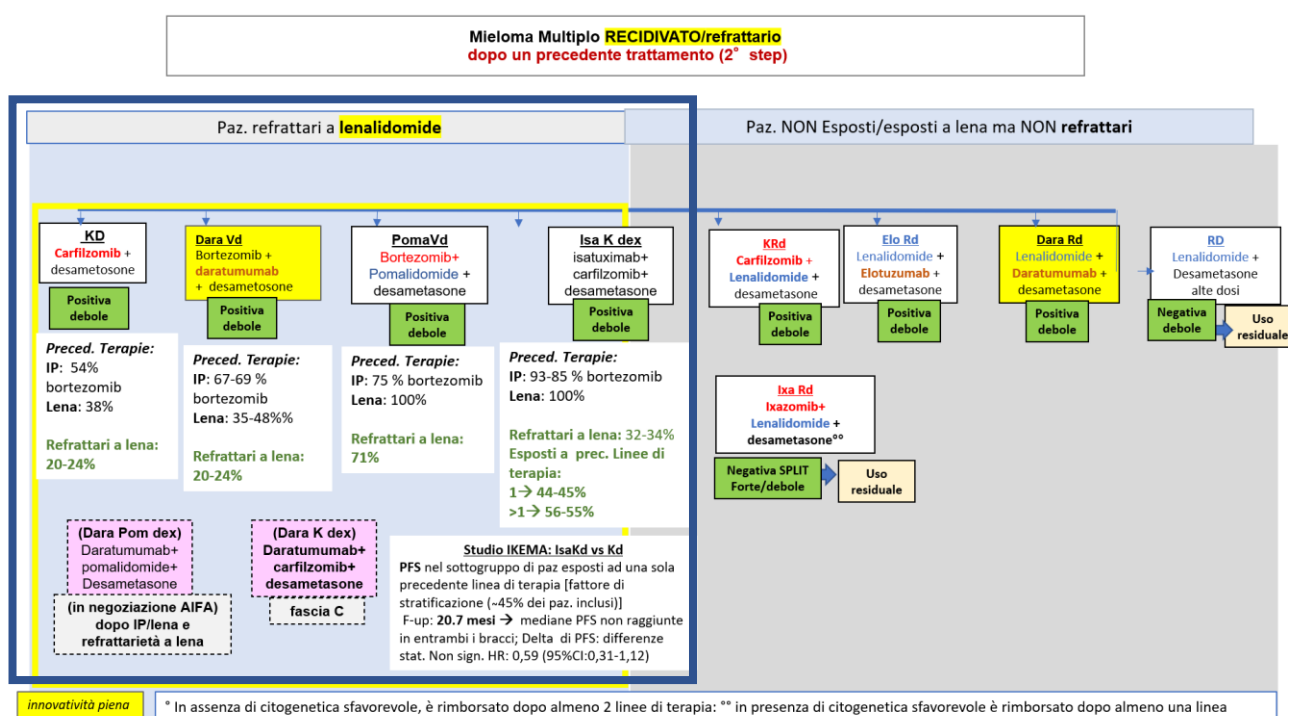
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

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 4. 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 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)”

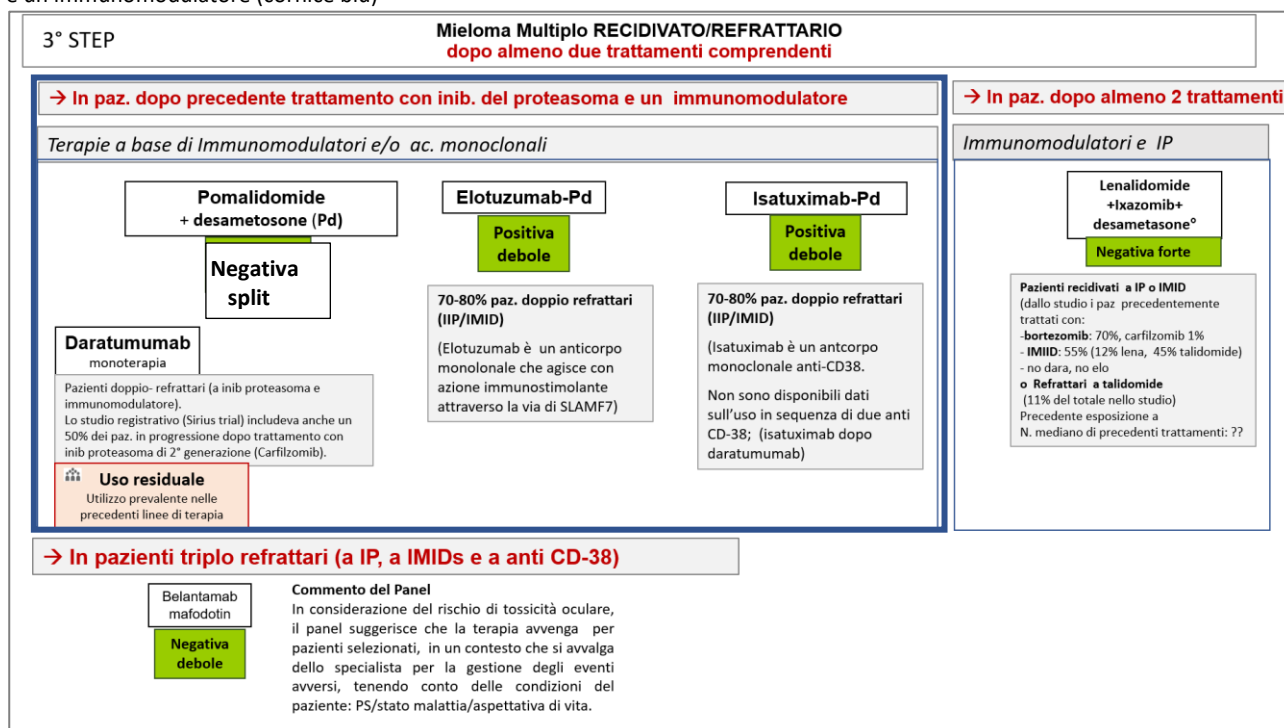
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

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 non 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 5. 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.

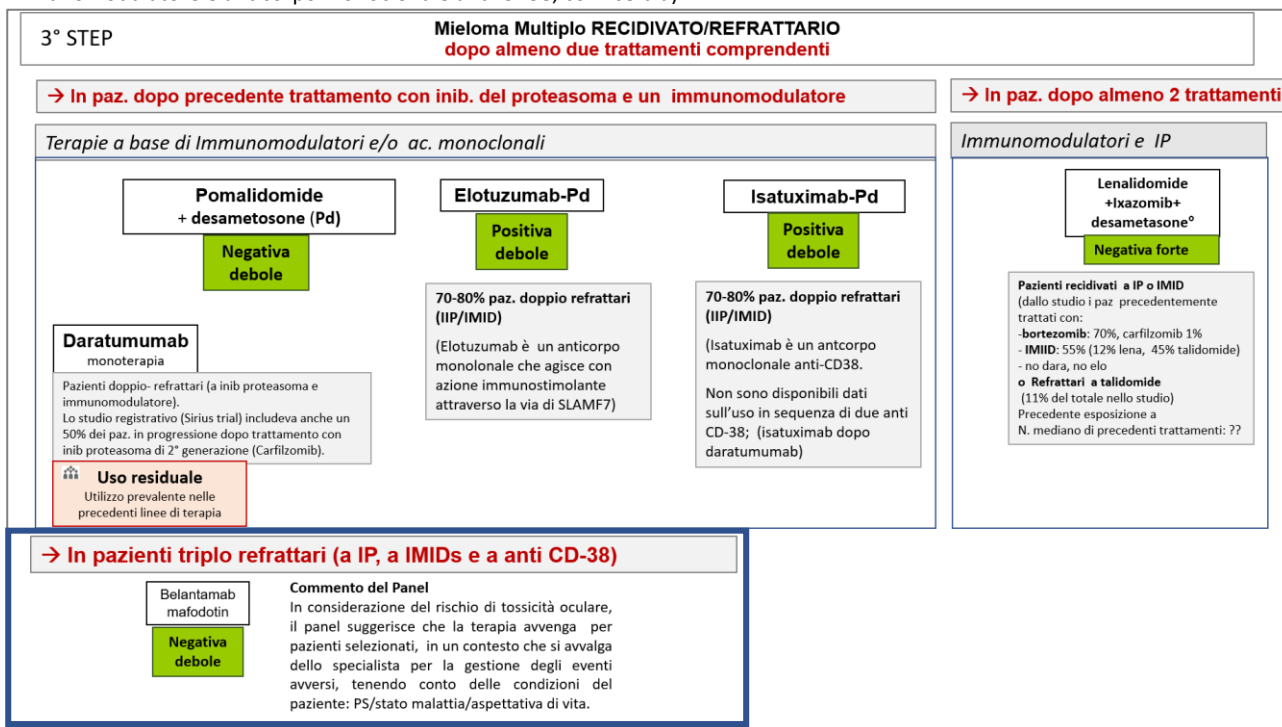
MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO REFRATTARIO DOPO ALMENO DUE LINEE DI TERAPIA – SETTING: PAZIENTI TRIPLO REFRATTARI

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 6. 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.

**SPLENOMEGALIA IN PAZIENTI CON MIELOFIBROSI PRIMARIA O POST POLICITEMIA VERA O POST-TROMBOCITEMIA ESSENZIALE
DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per fedratinib per il “trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib” ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei due setting di terapia considerati (pazienti naïve e pazienti precedentemente esposti ad anti-JAK), come di seguito riportato.

Il farmaco è classificato in classe H-RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: ematologo-internista-geriatra) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Setting: pazienti naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata

Trattamento: fedratinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con splenomegalia correlata alla malattia o con sintomi per mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata **fedratinib non potrebbe/non dovrebbe essere utilizzato**”.

Raccomandazione **NEGATIVA** (split fra debole e forte), formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **incerto-sfavorevole**.

Setting: pazienti **naïve** agli inibitori della chinasi Janus-associata

Trattamento: ruxolitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale, con rischio intermedio II o alto, **ruxolitinib potrebbe essere utilizzato** per il trattamento della splenomegalia sintomatica o degli altri sintomi correlati alla malattia (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: pazienti **precedentemente trattati** con inibitori della chinasi Janus-associata

Trattamento: fedratinib

Raccomandazione: Nei pazienti adulti con splenomegalia correlata alla malattia o con sintomi per mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono stati trattati con ruxolitinib, **fedratinib 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**.

TROMBOCITOPENIA IMMUNE (ITP) CRONICA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per fostamatinib, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per l’indicazione rimborsata “trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline in vena e refrattari o che presentino controindicazioni ad almeno uno tra TPO-RA e rituximab” ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Fostamatinib è classificato in classe H RRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: ematologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: fostamatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune (ITP) cronica, refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline ev e refrattari a rituximab* o ad un agonista della trombopetina-TPO/RA* (romiplostim, eltrombopag) **fostamatinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

*se non controindicato

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

POLICITEMIA VERA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ropeginterferon alfa-2b, ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per l’indicazione rimborsata “trattamento di soggetti con policitemia vera e senza splenomegalia sintomatica che siano risultati intolleranti al trattamento con idrossiurea secondo i criteri della European Leukemia Net (Barbui et al., J Clin Oncol 2011), delle donne in età fertile che intendano intraprendere una gravidanza e dei soggetti con storia di tumori cutanei” ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Rpeginterferon alfa-2b è classificato in classe H RNRL (prescrizione da parte di centri ospedalieri o specialisti: ematologo, internista, geriatra) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: Ropeginterferon alfa-2b

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con **policitemia vera** senza splenomegalia sintomatica, **intolleranti a idrossiurea***, secondo i criteri (ELN), **Ropeginterferon alfa-2b 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 **incerto**.

* Compreso le donne che intendono intraprendere una gravidanza e nei pazienti con tumori cutanei

2.2. Farmaci valutati da AIFA come innovativi: Odevixibat per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva

L’argomento non è stato trattato poiché il farmaco non risulta ad oggi commercializzato, pur essendogli stata riconosciuta da AIFA l’innovatività. La CRF ha ritenuto di rimandarne la discussione alla seduta di dicembre.

2.3. Cenobamato per il trattamento dell’epilessia

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di cenobamato per la “terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno due medicinali antiepilettici”, al fine di rendere disponibile un’ulteriore opzione per il trattamento di questo setting di pazienti. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione da parte dei Centri ospedalieri o specialisti neurologi) ed è collocato in PHT.

Si richiama l’attenzione degli specialisti neurologi sull’importanza di un’accurata valutazione dei pazienti candidati al trattamento e di un loro attento monitoraggio in particolar modo durante la fase iniziale di titolazione del farmaco in modo da minimizzare il rischio di eventi avversi sistemici gravi (e.g. DRESS syndrome).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’epilessia farmacoresistente viene definita come mancato o inadeguato controllo delle crisi nonostante un trattamento con almeno due antiepilettici scelti in modo appropriato: 1) in base al tipo di crisi 2) alla tollerabilità del paziente, 3) utilizzati da soli o in combinazione per un periodo di tempo adeguato ad una posologia ottimale.¹

Numerosi antiepilettici sono approvati per il trattamento dell’epilessia focale (o parziale), con o senza generalizzazione secondaria.

Secondo le LG NICE (update aprile 2022), levetiracetam e lamotrigina rappresentano i farmaci di prima scelta da utilizzare in monoterapia. Carbamazepina, oxcarbazepina o zonisamide rappresentano le opzioni di seconda scelta se le prime non ottengono un controllo adeguato delle crisi epilettiche.

Lacosamide viene considerata di terza scelta ove anche l’utilizzo in monoterapia di una delle opzioni di seconda scelta non consente un controllo adeguato delle crisi.

La terapia di associazione è raccomandata quando la monoterapia non si è dimostrata efficace nonostante la buona tollerabilità. Sono considerati di 1° scelta per la terapia di associazione in add on: carbamazepina, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato e zonisamide. In caso di fallimento tra gli antiepilettici da utilizzare come 2° scelta sono considerati: cenobamato, brivaracetam, eslicarbazepina, perampnel, pregabalin e sodio valproato².

Sono considerati di terza scelta per la terapia add on, in caso di fallimento di un regime contenete almeno un farmaco di seconda scelta: fenobarbital, fenitoina, tiagabina, vigabatrin.

In genere, il 60% circa dei pazienti con crisi parziali risulta ben controllato dalla monoterapia; il resto richiede una terapia di associazione in add on.

¹ in coerenza con la definizione di farmacoresistenza della International League Against Epilepsy (ILAE)

² con l’eccezione delle adolescenti e delle donne in età fertile

Cenobamato è un modulatore allosterico positivo di sottotipi del canale ionico dell'acido γ -aminobutirrico (GABA_A), che non si lega al sito di legame per le benzodiazepine.

È disponibile esclusivamente come compresse rivestite per somministrazione orale, ed è approvato da EMA per la terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno due medicinali antiepilettici.

Il farmaco richiede all'inizio della terapia una titolazione lenta, fino a raggiungere nell'arco di 11 settimane, la posologia di mantenimento di 200 mg/die, al fine di minimizzare il rischio di una reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Negli studi registrativi il rischio di DRESS è risultato più elevato in caso di aumento rapido della dose e quando sono state utilizzate le posologie più elevate.

Per tale motivo è previsto, in base all'RCP del farmaco, che la posologia massima di mantenimento di 400 mg/die venga utilizzata solo nei pazienti che non raggiungono un beneficio pieno dall'assunzione della dose di mantenimento abituale di 200 mg/die e che nel caso si renda necessario aumentare il dosaggio fino alla posologia massima, l'incremento avvenga gradualmente, nell'arco di 2 settimane.

Cenobamato interagisce con il sistema del citocromo P450 (principalmente gli isoenzimi CYP2D19 e CYP3A4); negli studi si è inoltre osservato un accorciamento dose-dipendente dell'intervallo QTc. Non sono stati riscontrati accorciamenti dell'intervallo QTc inferiori a 340 msec.

Secondo quanto riportato in RCP, è raccomandata cautela nel prescrivere cenobamato in associazione ad altri medicinali noti per accorciare l'intervallo QT e non deve essere usato in pazienti con sindrome familiare del QT corto.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata del cenobamato per l'indicazione in oggetto, si è basata principalmente sui risultati dell'RCT di fase III multicentrico, in doppio cieco C017. [Krauss GL et al. Lancet Neurol 2020]

Lo studio ha arruolato 437 pazienti adulti (età 18-70 anni; età media: 40 anni circa), con diagnosi di epilessia focale (secondo i criteri ILAE), non controllata nonostante il trattamento con almeno un antiepilettico nei 2 anni precedenti ed in trattamento con 1-3 antiepilettici a dosi stabili da almeno 4 settimane prima dello screening. La maggior parte dei pazienti arruolati era in terapia con 2 (48% dei pazienti) o 3 (25%) farmaci; il restante 25% assumeva 1 antiepilettico al momento dell'arruolamento. I principali antiepilettici assunti dai pazienti erano rappresentati da carbamazepina, acido valproico/valproato, lamotrigina e levetiracetam.

Al baseline i pazienti presentavano una mediana di 9-11 crisi nell'arco di 28 giorni.

Lo studio randomizzato prevedeva 4 bracci in add on alla terapia antiepilettica in corso (in rapporto 1:1:1:1): a di cui 3 rappresentati da cenobamato, per ciascuno dei quali era prevista la titolazione fino al raggiungimento di 3 diverse dosi target: 100 mg/die, 200 mg/die o 400 mg/die, e un braccio rappresentato da placebo.

L'esito 1° era rappresentato dalla variazione percentuale della frequenza media delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria su 28 giorni ai fini della registrazione FDA e dalla percentuale dei pazienti che ottenevano una riduzione $\geq 50\%$ delle crisi focali rispetto al baseline durante la fase di mantenimento di 12 settimane (pazienti responder) ai fini della registrazione EMA.

Tra gli esiti secondari sono state valutate le percentuali di pazienti che ottenevano una riduzione della frequenza delle crisi focali del 75%, 90% e 100% (pazienti liberi da crisi).

Lo studio è durato complessivamente 18 settimane, di cui 6 di induzione e 12 di mantenimento. Al termine i pazienti potevano proseguire il trattamento nell'estensione in aperto, il cui scopo primario era di valutare la sicurezza del trattamento a lungo termine con cenobamato alla dose target di 300 mg/die ed i cui risultati sono stati recentemente pubblicati. [Klein P et al. Neurology 2022]

Studio C017 - Risultati principali:

Tasso di responder durante la fase di mantenimento (esito 1° EMA): è stato pari al 40%, 56% e 64% dei pazienti, rispettivamente, con le dosi target di 100 mg/die, 200 mg/die e 400 mg/die di cenobamato rispetto al 25% nel braccio placebo, con una differenza assoluta vs placebo pari a +15% per cenobamato 100 mg/die, a +31% per cenobamato 200 mg/die e a +39% per cenobamato 400 mg/die.

Tutti i dosaggi del farmaco sono risultati statisticamente superiori a placebo:

- OR per il confronto della dose da 100 mg/die: 1,97 [95% CI da 1,08 a 3,56];
- OR per il confronto della dose da 200 mg/die: 3,74 [95% CI da 2,06 a 6,08];
- OR per il confronto della dose da 400 mg/die: 5,24 [95% CI da 2,84 a 9,67].

Variazione percentuale della frequenza media delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria su 28 giorni (esito 1° FDA): la frequenza media mensile delle crisi focali si è ridotta, rispettivamente, del 35,5% con la dose target di 100 mg/die e del 55,0% con le dosi target di 200 e 400 mg/die rispetto ad una riduzione del 24,0% nel braccio placebo. Tutti i dosaggi di cenobamato sono risultati statisticamente superiori al placebo³, con differenze assolute vs placebo pari a -11,5% per la dose target di 100 mg/die ed a -31% con le dosi target di 200 e 400 mg/die.

Esiti secondari:

Percentuale di pazienti con riduzione del 75% della frequenza media delle crisi focali: è stata pari, rispettivamente, al 17% dei pazienti con la dose target di 100 mg/die, al 31% con la dose target di 200 mg/die ed al 46% con la dose target di 400 mg/die, rispetto al 10% con il placebo.

Percentuale di pazienti con riduzione del 90% della frequenza media delle crisi focali: è stata pari, rispettivamente, al 9% dei pazienti con la dose target di 100 mg/die, al 17% con la dose target di 200 mg/die ed al 28% con la dose target di 400 mg/die, rispetto al 3% con il placebo.

Percentuale di pazienti con riduzione del 100% della frequenza media delle crisi focali (pazienti liberi da crisi): è stata pari, rispettivamente, al 4% dei pazienti con la dose target di 100 mg/die, all'11% con la dose target di 200 mg/die ed al 21% con la dose target di 400 mg/die, rispetto all'1% con il placebo.

Per tutti e tre gli esiti secondari, la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa solo per le dosi target più alte (200 e 400 mg/die) di cenobamato⁴.

Sicurezza. Nello studio C017 le segnalazioni di eventi avversi sono state numericamente più frequenti con le dosi più elevate ed hanno riguardato prevalentemente eventi avversi di natura neurologica (es. sonnolenza, vertigini, cefalea, disturbi dell'equilibrio e dell'andatura, astenia). Sono stati segnalati 3 casi di reazioni da ipersensibilità di cui uno di DRESS nei pazienti trattati con la dose di 200 mg/die, raggiunti con lo schema utilizzato inizialmente di titolazione accelerata della dose. In conseguenza di ciò lo studio è stato emendato al fine di prevedere uno schema di titolazione più lento, e solo tale modalità di somministrazione è stata poi registrata.

Studio di estensione – risultati principali:

Sono entrati nello studio di estensione 356 dei 360 pazienti che hanno completato lo studio C017. Lo studio è durato 48 mesi e prevedeva una fase iniziale di titolazione della dose fino a raggiungere quella target di 300 mg/die. Al raggiungimento della dose di 300 mg/die era comunque consentito di aggiustare la dose (downtitration oppure raggiungimento della dose massima di 400 mg/die) se ritenuto clinicamente indicato. Il 40% dei pazienti ha interrotto precocemente il trattamento; di questi il 42% circa per inefficacia ed il 20% circa per eventi avversi, il 22% si è ritirato precocemente dallo studio.

³ sia il report dello studio che i dossier EMA ed FDA riportano unicamente i valori di p per i confronti, pari rispettivamente a 0,0071 per il confronto tra cenobamato 100 mg/die e placebo, a 0,0001 per i confronti tra le dosi target di 200 e 400 mg/die e placebo

⁴ anche in questo caso, sia il report dello studio che i dossier EMA ed FDA riportano unicamente i valori di p per i confronti

Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati: vertigini (34,4% dei pazienti), sonnolenza (24,5%), spossatezza (15,8%), cefalea (15,2%), diplopia (14,4%), disturbi dell'andatura (11,5%), infezioni delle vie aeree superiori (10,7%). La maggior parte degli eventi avversi si è verificata nel 1° mese, durante la fase iniziale di titolazione della dose.

L'1,7% dei pazienti ha interrotto il trattamento per eventi avversi cutanei tra cui angioedema, rash ed eruzioni. Per quanto riguarda l'efficacia, nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con cenobamato, i risultati ottenuti in termini di riduzione della frequenza media delle crisi focali si sono mantenuti e nei pazienti che avevano ricevuto placebo nello studio C017 si è osservata una riduzione media della frequenza delle crisi simile a quella osservata nei pazienti provenienti da trattamento con cenobamato.

2.4. Dexmedetomidina per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione

Argomento non trattato per il poco tempo disponibile, verrà discusso nella riunione di dicembre della CRF.

2.5. Ponesimod per il trattamento della sclerosi multipla relapsing remitting

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di ponesimod per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla relapsing remitting (RR SM) con malattia ad elevata attività, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging, nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte del Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale farmaci neurologici – farmaci per la sclerosi multipla.

La prescrizione del farmaco da parte dei Centri sclerosi multipla deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco in fase di negoziazione e riportati nella "Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima" prodotta da AIFA:

(https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=22A0294400100010110001&dg=2022-05-20&art.dataPubblicazioneGazzetta=2022-05-20&art.codiceRedazionale=22A02944&art.num=1&art.tiposerie=SG)

Ponesimod è classificato in classe A RRL, PHT.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ponesimod è un modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P1) a cui si lega con affinità elevata. Il legame con S1P1 sui linfociti, ne inibisce la capacità di uscire dai linfonodi, riducendo così il numero di linfociti nel sangue periferico e la migrazione linfocitaria nel SNC.

La maggior selettività recettoriale rispetto a fingolimod, il primo farmaco appartenente alla classe dei modulatori S1P, sembra essere responsabile del profilo di sicurezza più favorevole, in particolare per quanto riguarda gli effetti sulla conduzione cardiaca. Analogamente agli altri modulatori S1P disponibili (fingolimod, ozanimod e siponimod), è somministrabile per via orale.

AIFA, in fase di negoziazione, ha definito criteri di eleggibilità al trattamento sovrapponibili a quelli degli altri farmaci per il trattamento della RR SM ad elevata attività di malattia (fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, cladribina, ozanimod ed ofatumumab). Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea "per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima", a cui il farmaco è stato aggiunto.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata EMA di ponesimod si è basata principalmente sui risultati dello studio OPTIMUM, un RCT multicentrico, in doppio cieco, il cui obiettivo era di dimostrare la superiorità di ponesimod rispetto a teriflunomide. [Kappos L et al. JAMA Neurol 2021]

Lo studio ha arruolato 1.133 pazienti (65% di sesso femminile) di età compresa tra 18 e 55 anni (età media 37 anni), con diagnosi di sclerosi multipla relapsing⁵ secondo i criteri di McDonald 2010 (il 98% dei pazienti aveva una diagnosi di RR SM, il restante 2% di SP SM) ed un EDSS score tra 0,0 e 5,5 (score medio: 2,6, il 17% dei

⁵ include la sclerosi multipla relapsing (RMS) e la sclerosi multipla secondariamente progressiva (SPSM) con ricadute

pazienti aveva uno score >3,5), che avevano manifestato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti o almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti⁶ o almeno una lesione Gd+ alla RM eseguita entro i 6 mesi precedenti, nessuna precedente terapia o trattamento precedente con IFN beta-1a o beta 1b, glatiramer acetato, natalizumab o dimetilfumarato.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ponesimod (posologia di mantenimento: 20 mg/die) o teriflunomide (posologia: 14 mg/die) per 108 settimane⁷.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dal tasso annualizzato di ricadute (ARR), gli esiti secondari, in ordine gerarchico di valutazione da: (1) variazione dei sintomi associati alla fatigue alla settimana 108 vs baseline,⁸ (2) numero cumulativo di lesioni attive (CUALs), (3) tempo all'accumulo di disabilità confermato⁹ a 12 settimane, (4) tempo all'accumulo di disabilità confermato⁹ a 24 settimane.

Risultati principali:

Tasso annualizzato di ricadute (ARR, esito 1°): era pari a 0,202 nel braccio ponesimod e a 0,290 nel braccio teriflunomide, con una differenza assoluta tra i bracci pari a 0,09 ricadute/anno, RR 0,695 [95% CI da 0,536 a 0,902]. Ponesimod è risultato superiore a teriflunomide in modo statisticamente significativo.

Esiti secondari principali, in ordine gerarchico di valutazione:

Variazione dei sintomi associati alla fatigue alla settimana 108 vs baseline (valutato mediante questionario FSIQ-RMS): lo score si è ridotto di 0,01 punti nel braccio ponesimod ed è aumentato di 3,56 punti nel braccio teriflunomide, con una differenza assoluta fra i bracci di -3,57 punti [95% CI da -5,83 a -1,32]. Ponesimod è risultato superiore a teriflunomide in modo statisticamente significativo.

Numero cumulativo di lesioni attive (CUALs): il numero medio cumulativo di lesioni/anno è stato pari a 1,4 nel braccio ponesimod ed a 3,16 nel braccio teriflunomide, con un RR di 0,44 [95% CI da 0,36 a 0,54], il risultato è statisticamente significativo.

Tempo all'accumulo di disabilità confermato a 12 settimane e a 24 settimane: nel report dello studio i due esiti sono riportati in termini di percentuali di pazienti che hanno manifestato un accumulo di disabilità confermato, rispettivamente, a 12 o 24 settimane. Tali percentuali sono state pari a 10,1% e 8,1% per il braccio ponesimod ed a 12,4% e 9,9% nel braccio teriflunomide.

La differenza tra ponesimod e teriflunomide non è risultata statisticamente significativa per entrambi gli esiti.

Sicurezza. I principali eventi avversi osservati nel corso dello studio sono stati a carico del fegato (aumento dei livelli degli enzimi epatici (22,7% dei pazienti nel braccio ponesimod e 12,2% nel braccio teriflunomide), ipertensione (10% e 9% dei pazienti, rispettivamente), eventi avversi respiratori (8% e 2,7%), di cui la dispnea ha rappresentato l'evento più frequente, ed infezioni erpetiche (4,8% dei pazienti in entrambi i bracci).

Sei pazienti nel braccio trattato con ponesimod hanno manifestato la comparsa di edema maculare durante il trattamento; tale evento avverso non è stato segnalato nel braccio teriflunomide. In tutti e 6 i casi l'edema si è risolto con l'interruzione del trattamento, in un caso con sequele.

Secondo l'RCP del farmaco è opportuna una valutazione oftalmologica del fondo oculare, inclusa la macula, prima di iniziare il trattamento e successivamente qualora il paziente riferisca una qualsiasi alterazione della vista durante la terapia. Nei pazienti con edema maculare, non si deve iniziare la terapia con ponesimod fino

⁶ Le recidive potevano essersi manifestate fino ad un mese prima della valutazione dell'EDSS score al baseline

⁷ La randomizzazione era stratificata in base all'uso di DMTs negli ultimi 2 anni (sì o no) ed al grado di disabilità (EDSS score ≤3,5 o >3,5).

⁸ Esito valutato attraverso il Fatigue Symptom and Impact Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS). Si tratta di un questionario in formato elettronico, che contiene 7 domini tra cui quello valutato. Ogni dominio può assumere un punteggio da 0 a 100, dove un punteggio più alto indica una condizione peggiore. Il questionario è stato sviluppato dalla Janssen specificamente per valutare i sintomi associati alla fatigue ed il loro impatto sulla vita dei pazienti con SM. Nel materiale supplementare dello studio OPTIMUM è dichiarato che il questionario è stato validato.

E' stato somministrato giornalmente ai pazienti per una settimana; è stata considerata la media dei punteggi.

⁹ Accumulo di disabilità confermato (a 12 o a 24 settimane): aumento dell'EDSS score ≥ 1,5 punti se l'EDSS score al baseline era uguale a 0,0 o ≥10 se l'EDSS score al baseline era compreso tra 1,0 e 5,0, ≥0,5 se l'EDSS score al baseline era ≥ 5,5)

alla risoluzione; in fine i pazienti in trattamento lo devono interrompere e la ripresa della terapia deve essere valutata caso per caso sulla base del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

2.6. Inclisiran per il trattamento di pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha ritenuto di rimandare a dicembre la decisione rispetto all'inserimento in PTR di inclisiran al fine di approfondire i dati di prescrizione attuali dei PCSK9 inibitori, con cui inclisiran condivide i setting terapeutici di impiego, sulla base delle indicazioni rimborsate SSN e comuni ai tre farmaci:

- in prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza¹⁰ alle statine e/o all'ezetimibe;
- in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine¹⁰ e/o all'ezetimibe.

In base a quanto emergerà dall'analisi dei dati di prescrizione, la CRF si riserva di decidere se e nell'eventualità come e quando attivare il Gruppo di lavoro farmaci cardiovascolari – farmaci per il trattamento delle dislipidemie al fine di definire il posto in terapia dei farmaci attualmente disponibili ed aggiornare il Documento di indirizzo regionale sul ruolo di alirocumab ed evolocumab nella prevenzione cardiovascolare (Documento PTR n. 301).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Inclisiran è un siRNA [a doppio filamento], coniugato a un filamento senso con N-acetilgalattosammina triantennaria (GalNAc) per facilitare la captazione da parte degli epatociti. Negli epatociti, inclisiran dirige la degradazione catalitica dell'mRNA per la proproteina convertasi subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), con conseguente riciclo ed aumento dell'espressione del recettore dell'LDL-C sulla superficie della cellula dell'epatocita. Ciò consente di aumentare la captazione dell'LDL-C e ridurre i livelli LDL-C in circolo, attraverso la stessa via metabolica sulla quale sono attivi, ancorchè con un meccanismo d'azione diverso, i PCSK9 inibitori alirocumab ed evolocumab.

Inclisiran condivide con i due PCSK9 inibitori le indicazioni rimborsate SSN in prevenzione primaria e secondaria; analogamente ad alirocumab e diversamente da evolocumab non è approvato per il trattamento dell'ipercolesterolemia omozigote.

Il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea da parte di un operatore sanitario¹¹.

La posologia è di 284 mg (1 siringa preriempita) al tempo 0, dopo 3 mesi e, successivamente, ogni 6 mesi.

¹⁰ L'intolleranza è definita come:

- impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;
- associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili oppure associazione con significative alterazioni dei biomarkers (CPK $> 10 \times$ ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);
- risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina;
- sintomatologia/innalzamento dei biomarkers non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica) (International Lipid Expert Panel - Position paper, Banach 2015)

¹¹ per i PCSK9 inibitori è prevista la possibilità di somministrazione da parte del paziente stesso o di un caregiver dopo opportuna formazione.

Secondo quanto riportato in RCP, in caso di transizione da anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, la prima dose può essere somministrata immediatamente dopo l'ultima dose del PCSK9 inibitore o comunque ne è raccomandata la somministrazione entro 2 settimane.

Attualmente gli studi condotti ai fini regolativi (studio ORION 9¹², 10 e 11¹³) ne hanno valutato l'efficacia nel ridurre la colesterolemia LDL; è in corso uno studio il cui obiettivo è di valutare l'efficacia di inclisiran su outcome cardiovascolari.

Per quanto riguarda i PCSK9 inibitori sono pubblicati:

- i risultati a lungo termine dell'estensione dello studio FOURIER (n = 6.635; follow up mediano nell'estensione: 5,0 anni), che hanno confermato il profilo di sicurezza di evolocumab ed evidenziato un beneficio in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nel sottogruppo di pazienti che aveva iniziato il trattamento con il farmaco durante la fase randomizzata dello studio, rispetto a quelli provenienti dal placebo [O'Donoghue ML et al. 2022]
- i risultati dello studio ODYSSEY OUCOMES, un RCT che ha arruolato 18.924 pazienti con storia recente di SCA che ha dimostrato l'efficacia di alirocumab in add on alla terapia stabile con una statina ad alta intensità¹⁴, alla massima dose tollerata, nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla sola statina. [Schwartz GG et al. 2018]

2.7. Omalizumab in add on ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale

Argomento non trattato per il poco tempo disponibile, verrà discusso nella riunione di dicembre della CRF.

2.8. Tralokinumab per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tralokinumab nel trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti eleggibili per la terapia sistemica. Per questa indicazione il farmaco è disponibile in siringhe pre-riempite da 150 mg da somministrare per via SC ed è classificato in H/RNRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti (dermatologi) con Scheda di prescrizione cartacea (GU 181 del 4 agosto 2022).

La CRF, considerato che per la stessa indicazione è già disponibile in PTR un altro anticorpo monoclonale (dupilumab 300 mg classe SSN H/RNRL) e che nei primi mesi del 2023 saranno disponibili due ulteriori prodotti con differente meccanismo d'azione (upadacitinib e abrocitinib), ha deciso di sospendere la valutazione di tralokinumab al fine di definire contemporaneamente il posto in terapia di ognuno dei farmaci di prossima disponibilità nel trattamento della dermatite atopica da moderata a grave.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria sistemica cronica clinicamente recidivante immunomediata, caratterizzata da un'alterazione della componente lipidica della barriera cutanea e dalla conseguente penetrazione di antigeni esogeni che attivano un processo infiammatorio e una risposta immunologica sistemica. Si presenta con forte prurito, lesioni eczematose e spesso si associa a livelli di IgE elevati e a manifestazioni allergiche quali asma e rinite. La malattia è più frequente in età pediatrica e in circa il 7-10% dei pazienti le manifestazioni persistono in età adulta. In Italia sono pochi i dati disponibili sulla

¹² Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco che ha arruolato 482 pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeF), randomizzati 1:1 a ricevere inclisiran o placebo, in add on alla terapia ipocolesterolemizzante in corso con una statina alla massima dose tollerata ± ezetimibe. Lo studio è durato 540 giorni. Gli esiti coprimari erano rappresentati dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C a 510 giorni e dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C tra il giorno 90 ed il giorno 540, aggiustata in funzione del tempo. [Raal FJ et al. 2020]

¹³ Si tratta di due RCT con disegno analogo e pubblicati come unico report che hanno arruolato, rispettivamente, 1.561 con patologia cardiovascolare su base aterosclerotica ORION 10 e 1.617 pazienti con equivalente di patologia cardiovascolare su base aterosclerotica ORION 11, con livelli di LDL-C elevati (≥ 70 mg/dl, ≥ 100 mg/dl nei pazienti con fattore di rischio equivalente per malattia cardiovascolare su base aterosclerotica), nonostante la terapia con la massima dose tollerata di statina. I pz sono randomizzati a ricevere inclisiran o placebo in add on alla terapia in corso. Durata ed esiti coprimari sono analoghi a quelli dello studio ORION 9. [Ray KK et al. 2020]

¹⁴ o a nessuna statina nei pazienti con intolleranza dimostrata

prevalenza della malattia stratificati per livello di gravità della malattia stessa. La terapia di riferimento raccomandata dalla Consensus europea del 2018 nel paziente adulto è rappresentata da steroidi topici (TCS) di media potenza nella malattia ad attività lieve, da immunomodulatori topici come tacrolimus e pimecrolimus oppure da terapia UVA/UVB nella DA moderata e, nelle forme gravi, da un trattamento sistemico con ciclosporina (CsA) o azatioprina; in alternativa alla ciclosporina è raccomandato l'uso di micofenolato o del metotressato (in questo caso l'utilizzo è off-label). Tali terapie si associano sempre all'uso di unguenti emollienti e detergenti poco aggressivi. Nella fase acuta della malattia è raccomandato l'uso di steroidi sistemici per brevi periodi di tempo (*Wollemberg A et al. JEADV 2018, 32,850–878*).

Tralokinumab è il secondo farmaco biologico registrato per il trattamento della DA ad attività moderata-grave. Si tratta di un anticorpo monoclonale da DNA ricombinante interamente umano che si lega specificamente all'interleuchina 13 (IL-13) di tipo 2, ne inibisce l'interazione con i rispettivi recettori e quindi il rilascio delle citochine pro-infiammatorie coinvolte in questa malattia.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia e sicurezza di tralokinumab (TRALO) è stata valutata da EMA in tre studi registrativi, multicentrici controllati verso placebo:

- **studi ECZTRA 1 and ECZTRA 2.** Si tratta di due RCT di fase 3 con disegno identico che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di tralokinumab in monoterapia rispettivamente in 802 e 794 pazienti adulti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*Wallenberg A BJD 2020*)
- **studio ECZTRA 3.** Si tratta di un RCT di fase 3 con disegno sovrapponibile agli studi sopracitati che ha valutato tralokinumab in associazione a corticosteroidi topici (TCS) in 380 pazienti adulti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*Silverberg JI BJD 2020*).

Tutti gli studi hanno arruolato pazienti di età ≥ 18 aa, diagnosi di DA (criteri Hanifin e Rajka 1980) da almeno 1 aa, candidati di recente a terapia sistemica per risposta inadeguata ad un trattamento topico, BSA $>10\%$, EASI score of ≥ 12 (allo screening) e ≥ 16 al baseline, IGA score of ≥ 3 (allo screening e al baseline), NRS (*Worst Daily Pruritus Numerical Rating Scale*) medio ≥ 4 , già in trattamento con una pomata emolliente a dosi stabili due volte al giorno.

Gli studi **ECZTRA 1 e ECZTRA 2**, della durata complessiva di 52 settimane, hanno arruolato globalmente 1.596 pazienti (N= 802 paz. in ECZTRA 1 e N= 794 in ECZTRA 2) poi randomizzati in cieco a 2 gruppi di trattamento:

- TRALO per via SC alla dose di induzione di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 300 mg SC ogni 2 settimane (Q2W); ECZTRA 1 (n= 603) ECZTRA 2 (n=593)
- Placebo; ECZTRA 1 (n= 199) ECZTRA 2 (n=201)

assunti per 16 settimane. Successivamente i pazienti responder (IGA0/1, EASI75) a TRALO e i pazienti del gruppo placebo venivano ri-randomizzati in cieco a TRALO q2w o TRALO Q4W o Placebo per ulteriori 36 settimane (fase di mantenimento degli studi).

Lo studio ECZTRA 3 che aveva una fase di mantenimento di durata inferiore ai precedenti RCT (16 settimane) ha arruolato (in *add on* a mometasone furoato 0.1% crema 1 volta al giorno) 380 pazienti a due gruppi di trattamento:

- TRALO per via SC alla dose di induzione di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 300 mg SC Q2W(n=253)
- Placebo (n=201)

In tutti gli studi gli esiti co-primari valutati alla 16° settimana erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un IGA score di 0 oppure 1 (scomparsa completa o quasi completa delle manifestazioni cutanee) e dalla percentuale di pazienti con una riduzione del 75% del punteggio EASI *Eczema Area and Severity Index*. L'EASI è un punteggio che valuta l'estensione della lesione in 4 sedi del corpo e la gravità della lesione stessa nelle sue diverse forme (eritema, lichenificazione, ispessimento della cute ed escoriazioni). I principali esiti secondari valutati alla 16° settimana come variazione dal baseline erano rappresentati dai punteggi

SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*)¹⁵ e dalla riduzione (media settimanale) del picco di prurito giornaliero, misurato con lo score NRS (*Numerical rating scale*)¹⁶.

Principali risultati

Studi ECZTRA 1 e 2- Dati pooled

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani (età mediana 39 anni nello studio ECZTRA 1 e 37 anni nell'ECZTRA 2), oltre il 55% era rappresentato da maschi e con una durata di malattia di almeno 28 anni (mediana 26 anni), la percentuale di pazienti con asma era compresa fra il 38% e il 47% mentre la rinite allergica era presente nel 44-56% dei soggetti. L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era pari a 28-29 (mediana), il 50% aveva un IGA uguale a 4 (malattia grave), il 49% una malattia moderata, l'area della superficie corporea coinvolta (BSA) era del 50% (mediana) e il punteggio NRS mediano era uguale a 8 su una scala che misura l'intensità del prurito che va da 0 a 11. Circa il 98-100% dei pazienti aveva fatto uso di corticosteroidi topici (TCS), il 59-69% aveva usato steroidi per via sistemica e il 32-38% ciclosporina (CYS).

I dati pooled degli studi ECZTRA 1 ed ECZTRA 2 hanno mostrato che l'esito primario IGA 0-1 alla settimana 16 è stato raggiunto dal 19,0% dei pazienti del braccio TRALO 300 mg Q2W e dal 9,0% del gruppo placebo; la differenza con Placebo era statisticamente significativa e pari al 9,8% [IC95% 6,4-13,3]. Tale differenza è risultata statisticamente significativa in entrambi gli studi e maggiore nello studio ECZTRA 2 (11,1%) rispetto a ECZTRA 1 (8,6%). Riguardo all'altro esito co-primario (EASI-75) dai dati pooled, alla settimana 16, la risposta è stata raggiunta dal 29,0% dei pazienti nel gruppo TRALO 300 mg Q2W vs 12,1% nel gruppo placebo (differenza assoluta vs P= 16,9% [IC95% 12,8-20,9]). L'efficacia del farmaco in termini di EASI75 e IGA è stata conservata per tutto il periodo mantenimento (fino alla 52° settimana).

Riguardo agli esiti secondari, tralokinumab in monoterapia ha migliorato significativamente tutti i parametri valutati, in particolare:

- la riduzione ≥ 4 del punteggio NRS (media settimanale) è stata ottenuta dal: 22,5% nel braccio in trattamento con tralokinumab Q2W vs 9,9% nel gruppo placebo
- la riduzione media del punteggio SCORAD è stata di -26,5 punti nel braccio in trattamento con tralokinumab Q2W vs -14,3 nel gruppo placebo,
- la riduzione media di DLQI rispetto al basale è stata di -8,0 nel braccio in trattamento con tralokinumab Q2W vs -5,0 nel gruppo placebo.

Studio ECZTRA 3

L'esito primario IGA 0-1 alla settimana 16 è stato raggiunto dal 38,9% dei pazienti del braccio TRALO Q2W vs il 26,2% nel gruppo placebo, con una differenza verso Placebo statisticamente significativa di 12,4% [IC95% 2,9-21,9]. La % di pazienti con risposta EASI-75 alla settimana 16 è stata pari al 56% nel braccio TRALO Q2W vs 35,7% nel gruppo placebo, con una differenza verso placebo statisticamente significativa di 20,2% [IC95% 9,8-30,6].

Rispetto ai principali esiti secondari valutati alla 16° settimana:

- la riduzione ≥ 4 del punteggio NRS (media settimanale) è stata ottenuta dal 45,4% nel braccio in trattamento con TRALO Q2W + TCS e dal 34,1% nel gruppo placebo + TCS; la differenza rispetto al placebo ha raggiunto la significatività statistica (differenza assoluta: 11,3% IC 95% 0,9-21,6);
- la riduzione media del punteggio SCORAD è stata di -37,7 punti nel braccio in trattamento con TRALO Q2W + TCS vs -26,8 nel gruppo placebo + TCS, con una differenza assoluta verso placebo statisticamente significativa di 10,9% [IC95% da-15,2 a -6,6].
- la riduzione media di DLQI rispetto al basale è stata di -11,7 nel braccio in trattamento con TRALO Q2W + TCS vs -8,8 nel gruppo placebo +TCS, con una differenza assoluta verso placebo statisticamente significativa di -2,9 [IC95% da -4,3 a -1,6].

¹⁵ *Scoring Atopic Dermatitis* = punteggio creato e validato negli anni '90 dalla Task Force Europea della Dermatite Atopica; è composito e considera l'area della lesione rispetto alla superficie corporea, la gravità delle lesioni nelle sue diverse forme e segni clinici come prurito e sonno; punteggio max 103. Malattia grave >50 punti.

¹⁶ *Numerical rating scale* = scala che misura l'intensità del prurito (da 0 a 11); si valuta come riduzione media del picco del prurito (una riduzione di 4 punti è ritenuta clinicamente rilevante).

Sicurezza

Sulla base dei dati presentati EMA ha riconosciuto a tralokinumab un profilo di sicurezza accettabile ed un bilancio beneficio/rischio favorevole.

Complessivamente 807 pazienti sono stati trattati con tralokinumab per almeno 1 anno.

I principali eventi avversi correlati all'uso del farmaco e riportati in scheda tecnica come comuni o molto comuni sono: infezioni virali o batteriche delle alte vie respiratorie, cefalea, congiuntivite, dolore e reazioni al sito di iniezione. Inoltre, nel *pool* degli studi registrativi è stata segnalata eosinofilia in un maggior numero di pazienti trattati con tralokinumab (1,3%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,3%) durante il periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane.

In tutti i periodi degli studi, l'incidenza di anticorpi antifarmaco (ADA) nei soggetti trattati con tralokinumab è stata del 4,6%; lo 0,9% ha mostrato ADA persistenti e l'1,0% ha sviluppato anticorpi neutralizzanti ma non è stata osservata alcuna differenza di efficacia in base alla presenza o assenza di questi anticorpi.

2.9. Budesonide orodispersibile per il trattamento dell'esofagite eosinofila negli adulti

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di budesonide in compresse orodispersibili per l'indicazione "trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni). Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: gastroenterologo, internista), PHT. La CRF sottolinea che le principali prove a supporto dell'efficacia del farmaco derivano dallo studio EOS-1, un RCT condotto in pazienti con malattia attiva clinicamente ed istologicamente nonostante il trattamento con PPI a dose piena per almeno 4 settimane.

Nello stesso studio solo l'11% circa dei pazienti ha assunto la budesonide in associazione con il PPI e l'analisi per sottogruppi non stratificati condotta sul piccolo numero di pazienti trattati anche con PPI non consente di trarre risultati conclusivi sull'uso dei due farmaci in associazione.

Va inoltre considerato che nei pazienti che raggiungono la remissione, rimangono da definire la durata la posologia ottimale del trattamento con budesonide.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate la CRF ritiene che la decisione se effettuare la terapia di mantenimento una volta ottenuta la remissione debba essere valutata caso per caso tenendo conto:

- della gravità dei segni/sintomi nel singolo paziente;
- della risposta ottenuta;
- degli eventi avversi associati, in particolare la candidiasi esofagea, evento avverso comune associato al trattamento con steroidi topici.

La CRF ritiene, inoltre, che al fine del monitoraggio dell'uso ottimale del farmaco, l'erogazione debba essere riservata all'esclusiva Distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'Esofagite Eosinofila (EE) è una malattia cronica immunomediata all'esofago caratterizzata clinicamente da sintomi legati alla sua localizzazione (disfagia, dolore toracico non associato alla deglutizione fino ad una compromissione dell'alimentazione) ed istologicamente da una infiammazione prevalentemente eosinofila. Altre cause di eosinofilia esofagea devono essere escluse.

La sua patogenesi non è stata ancora del tutto chiarita: l'ipotesi attualmente più accreditata è che fattori genetici, immunitari ed ambientali ancora non ben caratterizzati, contribuiscano ad uno squilibrio nella produzione di citochine proinfiammatorie a livello della mucosa esofagea con richiamo di eosinofili le cui citochine chemotattiche favoriscono processi di rimodellamento che determinano fibrosi subepiteliale e formazione di stenosi.

EE può comparire a qualunque età, ma il picco si ha intorno ai 35-50 anni, con predominanza nel sesso maschile; si associa frequentemente a malattie allergiche, tra cui asma, rinite allergica, dermatite atopica e manifestazioni di allergie alimentari.

La diagnosi è endoscopica (secondo rigidi criteri istologici) e prevede l'esclusione di altre patologie come la malattia da reflusso gastroesofageo (entità nosologica distinta ma non infrequentemente associata alla EE) malattia celiaca, malattia di Crohn ed altre.

La malattia ha impatto sulla qualità di vita e comporta il rischio di complicazioni a lungo termine come fibrosi esofagea, stenosi esofagee con necessità di manovre di dilatazione esofagea e, molto raramente, perforazione dell'esofago. Non si associa a carcinoma esofageo né ad una ridotta aspettativa di vita.

In base ai dati disponibili l'incidenza stimata è di 1-20 nuovi casi/anno ogni 100.000 residenti (valore medio 7) e la prevalenza è di 13-49 persone su 100.000 residenti.

La principale Consensus europea di riferimento per la diagnosi ed il trattamento dell'esofagite eosinofila [Lucendo AJ et al 2017]¹⁷, redatta quando come steroide topico venivano utilizzati fluticasone o budesonide in varie formulazioni (puff deglutiti da inalatori, sospensione, miscele viscosi, compresse effervescenti), riporta:

- una raccomandazione positiva forte, basata su prove considerate di qualità moderata a supporto dell'uso dei PPI, in quanto hanno dimostrato di indurre la remissione clinica ed istologica della EE;
- una raccomandazione positiva forte, basata su prove considerate di qualità alta, a supporto dell'uso dei corticosteroidi topici per l'induzione della remissione istologica dell'EE;
- una raccomandazione positiva forte, basata su prove di qualità bassa per l'uso di PPI o corticosteroidi topici come terapia di 1° linea per la EE. Nella raccomandazione si precisa che la scelta terapeutica deve essere condivisa con il paziente, che i due trattamenti sono considerati intercambiabili nel tempo e che l'efficacia deve essere valutata mediante follow up endoscopico dopo un trattamento iniziale di 6-12 settimane;
- sia per i corticosteroidi topici che per i PPI, viene espressa una raccomandazione positiva forte, basata su prove di qualità bassa, sulla prosecuzione della terapia al fine di mantenere la remissione nei pazienti responder;

Non viene espressa alcuna raccomandazione sull'uso di budesonide e PPI in associazione.

La formulazione in compresse orodispersibili di budesonide è stata recentemente autorizzata ed è rimborsata SSN per il trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) in pazienti adulti.

Secondo quanto riportato in RCP, la compressa orodispersibile deve essere assunta dopo un pasto, ponendola sulla punta della lingua e premendola delicatamente contro il palato. Il tempo di dissoluzione è di circa due minuti. Il materiale disciolto va deglutito poco per volta con la saliva, mentre la compressa orodispersibile si disintegra. Occorre attendere almeno 30 minuti prima di mangiare o bere o prima dell'igiene orale.

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'EE.

La posologia raccomandata per la terapia iniziale è di 2 mg/die, suddivisi in 2 somministrazioni da 1 mg al mattino e alla sera. La durata abituale del trattamento è di 6 settimane. Nei pazienti che non rispondono in modo adeguato in queste 6 settimane, il trattamento può essere prolungato fino a 12 settimane.

La posologia raccomandata per il mantenimento della remissione è di 1 mg/die (0,5 mg al mattino e 0,5 mg alla sera), o 2 mg/die (1 mg al mattino e 1 mg alla sera), a seconda delle esigenze cliniche individuali del paziente; la dose di mantenimento di 1 mg di budesonide BID è raccomandata nei pazienti con anamnesi di malattia di lunga durata e/o infiammazione dell'esofago particolarmente rilevante nella fase acuta della malattia.

Tuttavia, al momento l'unica formulazione disponibile in commercio per budesonide orodispersibile è quella delle compresse da 1 mg, che non risultano divisibili¹⁸. Ciò non consente, pertanto, nella pratica di poter utilizzare il farmaco alla dose di 0,5 mg BID, pur essendo tale posologia prevista in RCP per la terapia di mantenimento.

¹⁷ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology Journal 2017, 5: 335-58.

¹⁸ al momento della valutazione di budesonide orodispersibile erano disponibili in commercio unicamente le compresse da 1 mg; compresse da 0,5 mg sono disponibili dal 16.01.2023.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di budesonide per la terapia iniziale dell'esofagite eosinofila (EE) si è basata sui risultati dello studio EOS-1, mentre l'estensione dell'indicazione alla terapia di mantenimento sui risultati dello studio EOS-2.

EOS-1 è un RCT multicentrico in doppio cieco che ha arruolato complessivamente 88 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni (età media 37 anni), con EE attiva clinicamente¹⁹ ed istologicamente²⁰ nonostante la terapia con PPI²¹ per almeno 4 settimane. [Lucendo AJ et al. 2019]

La quasi totalità dei pazienti arruolati presentava disfagia e difficoltà nel transito degli alimenti, oltre la metà odinofagia. Il punteggio NRS medio giornaliero relativo alla disfagia al baseline era pari a 5,8. L'11% circa dei pazienti era in trattamento con PPI.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere budesonide in compresse orodispersibili (BOT) alla posologia di 1 mg al mattino ed 1 mg alla sera o placebo²² per 6 settimane; non erano previsti criteri di stratificazione.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in remissione clinica²³ ed istologica²⁴ al termine delle 6 settimane.

La percentuale di pazienti in remissione istologica, in remissione clinica (definita come un punteggio EEsAI-PRO²⁵ ≤ 20) o endoscopica è stata valutata tra gli esiti secondari.

Ai pazienti che non raggiungevano l'esito primario a 6 settimane o che avevano interrotto la terapia dopo almeno 4 settimane di trattamento era offerta la possibilità di assumere la BOT per altre 6 settimane in aperto. Tutti i pazienti in remissione clinico-istologica alla fine del periodo di 6 o di 12 settimane potevano essere arruolati nello studio **EOS-2** (mantenimento).

Risultati principali:

Percentuale di pazienti in remissione clinica ed istologica a 6 settimane (esito primario): la remissione è stata raggiunta dal 57,6% dei pazienti nel braccio trattato con BOT vs lo 0% nel braccio placebo. La BOT è risultata superiore al placebo: differenza assoluta tra i bracci +57,6% [95% CI da 38,2 a 72,0].

La maggior parte dei pazienti che hanno proseguito il trattamento (23/59) del gruppo BOT per 12 settimane (6 in doppio cieco + 6 in aperto), era in remissione clinico/istologica alla settimana 12, con una percentuale cumulativa di responder dell'84,7% (50/59 pazienti).

In base al protocollo dello studio era prevista una analisi descrittiva dell'esito primario rispetto all'assunzione o meno di PPI in associazione a BOT. Nello studio in realtà solo l'11% circa dei pazienti ha assunto la budesonide in associazione con il PPI (7/59 pazienti nel braccio BOT e 3/29 nel braccio placebo) e i risultati dell'analisi per sottogruppi eseguita al fine di valutare la remissione clinica ed endoscopica in tale setting, per il piccolo numero di pazienti arruolati e la mancanza di stratificazione, non possono essere considerati conclusivi.

¹⁹ Ai fini di definire la malattia attiva clinicamente i pazienti dovevano presentare entrambi i seguenti criteri: punteggio NRS ≥ 4 per disfagia e/o odinofagia per almeno 1 giorno prima della randomizzazione + punteggio ≥ 4 sulla scala Patient's Global Assessment (PatGA), una scala numerica che va da 0 a 10 e valuta l'attività della EE.

²⁰ La malattia era considerata attiva istologicamente sulla base dei seguenti criteri: conta eosinofili al picco > 65 cellule/mm² in campi ad alto ingrandimento (hpf: 400X = 0,345 mm²) in almeno un hpf, corrispondente a 20 eosinofili/hpf misurati su un totale di 6 hpf ottenuti da 6 biopsie, di cui 2 ottenute dal tratto esofageo prossimale, 2 dal medio e 2 dal distale.

²¹ alla seguente posologia: omeprazolo 20 mg/die, pantoprazolo 40 mg/die, esomeprazolo 40 mg/die, lansoprazolo 30 mg/die, rabeprazolo 20 mg/die)

²² I pazienti erano istruiti rispetto alla modalità di assunzione, che prevedeva che la compressa venisse schiacciata sul palato e quindi deglutita mediante 5-10 atti deglutitori in pochi minuti. I pazienti non dovevano bere, mangiare o effettuare l'igiene orale per i 30 minuti successivi.

²³ definita come una riduzione del punteggio NRS relativo alla disfagia ed alla odinofagia ad un valore ≤ 2 in tutti i giorni dell'ultima settimana di terapia

²⁴ definita come una conta degli eosinofili al picco <16 cellule/mm² o ≤ 5 per hpf

²⁵ Eosinophilic Esophagitis Activity Index Patient Reported Outcome è un questionario di valutazione dell'attività di malattia. Lo score va da 0 a 100.

Esiti secondari principali:

Percentuale di pazienti in remissione istologica a 6 settimane: il 93,2% dei pazienti che hanno ricevuto la BOT era in remissione istologica alla settimana 6 vs 0 pazienti nel braccio placebo.

Percentuale di pazienti in remissione clinica (secondo la definizione dell'esito primario), a 6 settimane: il 59,3% dei pazienti che hanno ricevuto la BOT era in remissione clinica alla settimana 6 vs il 13,8% dei pazienti nel braccio placebo.

Percentuale di pazienti in remissione clinica (definita come EEsAI-PRO \leq 20) a 6 settimane; il 50,8% dei pazienti che hanno ricevuto la BOT era in remissione clinica alla settimana 6 vs il 6,9% dei pazienti nel braccio placebo.

Percentuale di pazienti in remissione endoscopica a 6 settimane: il 61% dei pazienti nel braccio BOT aveva raggiunto l'esito a 6 settimane vs lo 0% nel braccio placebo.

Per tutti gli esiti secondari considerati è stata dimostrata la superiorità di BOT vs placebo; nel report dello studio EOS-1 sono riportati solo i valori di p ($<0,0001$ per tutti gli esiti di cui sopra).

EOS-2 è un RCT multicentrico in doppio cieco che ha arruolato complessivamente 204 pazienti, di cui 66 provenienti dallo studio di induzione EOS-1 e 138 provenienti dalla fase in aperto di induzione di EOS-2. [Straumann A et al. 2020]

I criteri di inclusione erano rappresentati da: un'età compresa tra 18 e 75 anni (età media all'arruolamento: 36 anni), una diagnosi di EE, non responsiva al trattamento con PPI, remissione clinica²⁶ ed istologica²⁷ dopo il termine dell'induzione di 6-12 settimane con BOT 1 mg X 2 /die.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere la dose da 0,5 o 1 mg BID di BOT o placebo per un periodo di 48 settimane.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in remissione²⁸ al termine del periodo di trattamento.

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

- percentuale di pazienti con recidiva istologica,
- variazione del picco della conta degli eosinofili,
- percentuale di pazienti che raggiungeva uno dei seguenti eventi: recidiva clinica, necessità di EGDS per ostruzione al transito del cibo o necessità di dilatazione esofagea,
- percentuale di pazienti in remissione clinica²⁹.

Risultati principali:

Percentuale di pazienti in remissione¹² (esito primario): il 75% dei pazienti trattati con la dose di 1 mg BID di BOT ed il 73,5% con la dose di 0,5 mg ha raggiunto l'esito vs il 4,4% dei pazienti nel braccio placebo. Entrambi i dosaggi sono risultati statisticamente superiori al placebo: differenza assoluta tra il braccio BOT 1 mg BID e placebo: 70,6% [97,5% CI da 57,6 a 83,6]; differenza assoluta tra il braccio BOT 0,5 mg BID e placebo: 69,1% [97,5% CI da 55,9 a 82,3].

²⁶ nello studio EOS-2 la remissione clinica era definita da: un punteggio NRS \leq 2 per disfagia (punteggio medio all'arruolamento: 1) e odinofagia (punteggio medio all'arruolamento: 1) in tutti i giorni dell'ultima settimana di induzione.

²⁷ nello studio EOS-2 la remissione istologica era definita come un picco di eosinofili <16 cellule/mm², \leq 5 per hpf) all'esofagogastroduodenoscopia eseguita al baseline, valutata su 6 biopsie esofagee (2 per ciascun terzo dell'esofago).

²⁸ Ai fini della valutazione dell'esito primario, la remissione era definita come assenza di tutti i seguenti criteri: criteri di recidiva clinica (punteggio NRS \geq 4 per disfagia e odinofagia in un periodo di 7 giorni confermato in almeno 1 giorno nella settimana successiva) e/o criteri di recidiva istologica (picco di eosinofili > 48 cellule/mm², \geq 15 per hpf) al termine del periodo di trattamento; necessità di esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per ostruzione al transito del cibo; necessità di dilatazione o uscita dallo studio per qualsiasi causa.

²⁹ definita come EEsAI-PRO score \leq 20

Esiti secondari (valutati a 48 settimane):

Percentuale di pazienti in recidiva istologica: il 10,3% dei pazienti trattati con la dose di 1 mg BID di BOT ed il 13,3% con la dose di 0,5 mg era in recidiva istologica al termine del trattamento vs l'89,7% dei pazienti nel braccio placebo. Entrambi i dosaggi sono risultati statisticamente superiori al placebo: differenza assoluta tra il braccio BOT 1 mg BID e placebo: -79,4% [97,5% CU da -91,1 a -67,7]; differenza assoluta tra il braccio BOT 0,5 mg BID e placebo: -76,5% [97,5% CI da -88,8 a -64,1].

Variazione del picco della conta degli eosinofili: la variazione è stata, rispettivamente, di 38 e 21 cellule/mm² nei bracci BOT 0,5 mg e 1 mg BID e di 262 cellule/mm² nel braccio placebo. La differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi.

Percentuale di pazienti che raggiungeva uno dei seguenti eventi: recidiva clinica, necessità di EGDS per ostruzione al transito del cibo o necessità di dilatazione esofagea: il 7,4% dei pazienti trattati con la dose di 1 mg BID di BOT ed il 10,3% con la dose di 0,5 mg aveva raggiunto l'esito vs il 60,3% dei pazienti nel braccio placebo. Entrambi i dosaggi sono risultati statisticamente superiori al placebo: differenza assoluta tra il braccio BOT 1 mg BID e placebo: -52,9 [97,5% CI da -68,0 a -37,9]; differenza assoluta tra il braccio BOT 0,5 mg BID e placebo: -50,0 [97,5% CI da -65,7 a -34,3].

Percentuale di pazienti in remissione clinica (definita come EEsAI-PRO score ≤ 20): il 73,5% dei pazienti trattati con la dose di 1 mg BID di BOT ed il 72,1% con la dose di 0,5 mg era in remissione clinica al termine del trattamento vs il 20,6% dei pazienti nel braccio placebo. Entrambi i dosaggi sono risultati statisticamente superiori al placebo: differenza assoluta tra il braccio BOT 1 mg BID e placebo: 52,9% [97,5% CI da 39,4 a 66,5]; differenza assoluta tra il braccio BOT 0,5 mg BID e placebo: 51,5% [97,5% CI da 35,1 a 67,9].

Commento. Nei pazienti che raggiungono la remissione (definita, come da obiettivo primario dello studio, da assenza di: criteri per recidiva clinica e/o istologica, necessità di esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per ostruzione al transito del cibo o di dilatazione meccanica) rimangono da definire la durata del trattamento e la posologia ottimali: i dati disponibili, derivanti dallo studio EOS-2, hanno indicato una mediana di 87 giorni di permanenza in remissione nel braccio placebo vs i 350 giorni circa per il corticosteroide topico, con risultati paragonabili per entrambe le dosi testate di budesonide. Non è noto se la prosecuzione del trattamento a lungo termine sia in grado di garantire un tempo più prolungato di libertà da recidive rispetto alla sospensione del trattamento al termine della fase di induzione di 6-12 settimane.

Sicurezza. Sia nello studio EOS-1 che nello studio EOS-2 il principale evento avverso segnalato, considerato correlato al trattamento, è stata la candidiasi (17-23% dei pazienti circa).

2.10. Estensione delle indicazioni pediatriche: Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione alla fascia di età 6-11 anni delle indicazioni rimborsate SSN di Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + ivacaftor:

- per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti omozigoti per F508del o eterozigoti con mutazione a funzione minima (MF). L'associazione è prescrivibile da parte dei Centri fibrosi cistica attraverso un Registro web based AIFA dedicato. È riconosciuta l'innovatività piena fino al 06.07.2024 (GU n. 159 del 05.07.2021).
- per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti eterozigoti con mutazione di gating (genotipo (F/G) o di funzione residua (Genotipo F/RF) o non classificata (genotipo F/non classificato) o non identificata (genotipo F/non identificato). L'associazione è prescrivibile da parte dei Centri fibrosi cistica attraverso un Registro web based AIFA dedicato, diverso dal precedente. È riconosciuta l'innovatività condizionata (GU n. 74 del 29.03.2022).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'estensione delle indicazioni di Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + ivacaftor, avvenuta mediante procedura centralizzata, si è basata sui risultati di uno studio di farmacocinetica e di sicurezza, che ha dimostrato che alla posologia registrata l'esposizione al farmaco nella popolazione 6-11 anni è sovrapponibile a quella osservata negli adolescenti con età ≥ 12 anni e negli adulti.

Non sono emersi eventi avversi diversi da quelli attesi.

3.1. Abolizione del Piano terapeutico di lacosamide

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la Determina di AIFA di abolizione del Piano terapeutico di lacosamide, precedentemente istituito dalla stessa Agenzia (G.U. n. 259 del 05.11.2022).

3.2. Nuovo Piano terapeutico AIFA per la prescrizione di ranolazina

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la Determina di rinegoziazione di ranolazina (G.U. n. 249 del 24.10.2022), con cui AIFA ha:

- confermato la rimborsabilità a carico del SSN del farmaco come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale;
- reintrodotta un Piano terapeutico cartaceo per la prescrizione del farmaco, da compilarsi a cura di medici ospedalieri o di cardiologi, internisti, geriatri operanti in regime SSN. Secondo quanto disposto dalla Determina, tale Piano dovrà essere utilizzato da subito per le nuove prescrizioni mentre per i pazienti in prosecuzione di terapia è prevista un'adozione graduale nell'arco di un periodo di tre mesi. Il Piano terapeutico ha una validità massima di 3 mesi per la 1° prescrizione (titolazione del dosaggio) e di 12 mesi per le prescrizioni successive (mantenimento);
- escluso il farmaco dal PHT.

Di conseguenza è eliminato dal PTR il Modulo di richiesta di ranolazina (Allegato al Documento PTR n. 123). Inoltre, poiché da un'analisi effettuata sulla base del flusso FED, è emerso che una percentuale rilevante di pazienti assume ranolazina alla dose stabile di 375 mg x 2 volte/die (indicata in scheda tecnica come dose iniziale di titolazione e come dose di mantenimento nei pazienti che non tollerano la posologia abituale raccomandata di 500 mg x 2/die) senza che sia mai stata valutata l'efficacia e la tollerabilità della dose di 500 mg x 2/die come previsto dall'RCP, la Commissione Regionale del Farmaco ha sottolineato l'importanza che a livello di ciascuna Azienda sanitaria venga attivato un percorso di analisi dell'appropriatezza prescrittiva di questo farmaco.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 19.01.2023