



COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 18 gennaio 2024 ore 14:30 – 19:15

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. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

La Dott.ssa Rossana De Palma ha partecipato fino alle 17:55, il Dott. Nicola Cosimo Facciolongo fino alle 18:37, il Dott. Giuseppe Longo ha partecipato fino alle ore 17:09, il Dott. Giorgio Mazzi fino alle 18:03, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 18:10, il Dott. Denis Savini fino alle 16:46, il Prof. Pierluigi Viale fino alle 16:30. Il Dott. Alessandro Navazio ha partecipato dalle 15:17, la Dott.ssa Alessandra Sforza dalle 15:00.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Ha partecipato in qualità di uditore la Dott.ssa Marta Morotti.

1.1. Tematiche di carattere generale

Non sono state discusse tematiche di carattere generale.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

**TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) IN PRESENZA DI MUTAZIONE ALK
PRECEDENTEMENTE NON TRATTATO CON UN INIBITORE DI ALK**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per lorlatinib per il “il trattamento di pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK, in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di lorlatinib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato. Lorlatinib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di Centri ospedalieri o specialista oncologo, internista). Non è prevista la compilazione del registro di monitoraggio AIFA (G.U. n. 283 del 05 dicembre 2023).

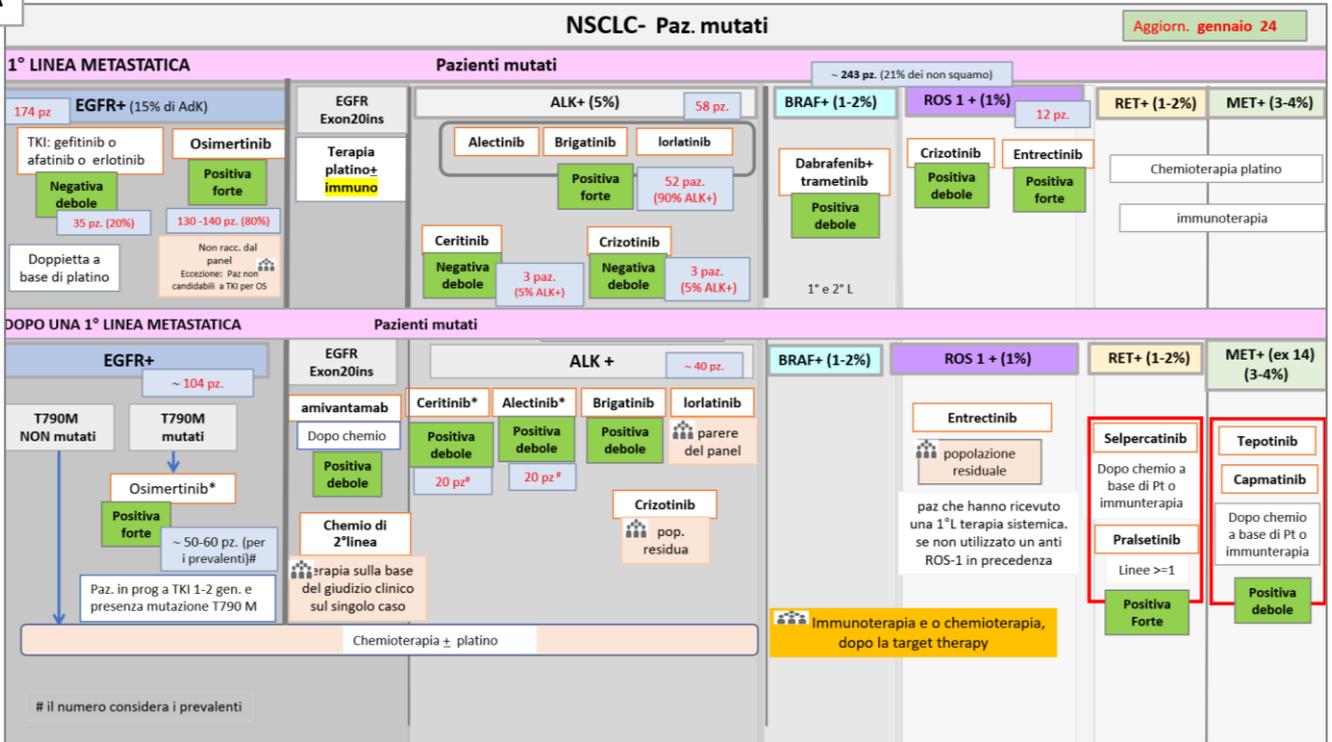
Per la nuova indicazione di lorlatinib non è stato richiesto il requisito di innovatività ad AIFA.

Trattamento: lorlatinib (1°Linea)

Raccomandazione: “Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **lorlatinib deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole (fig. 1A, 1B e 2)**

A



B

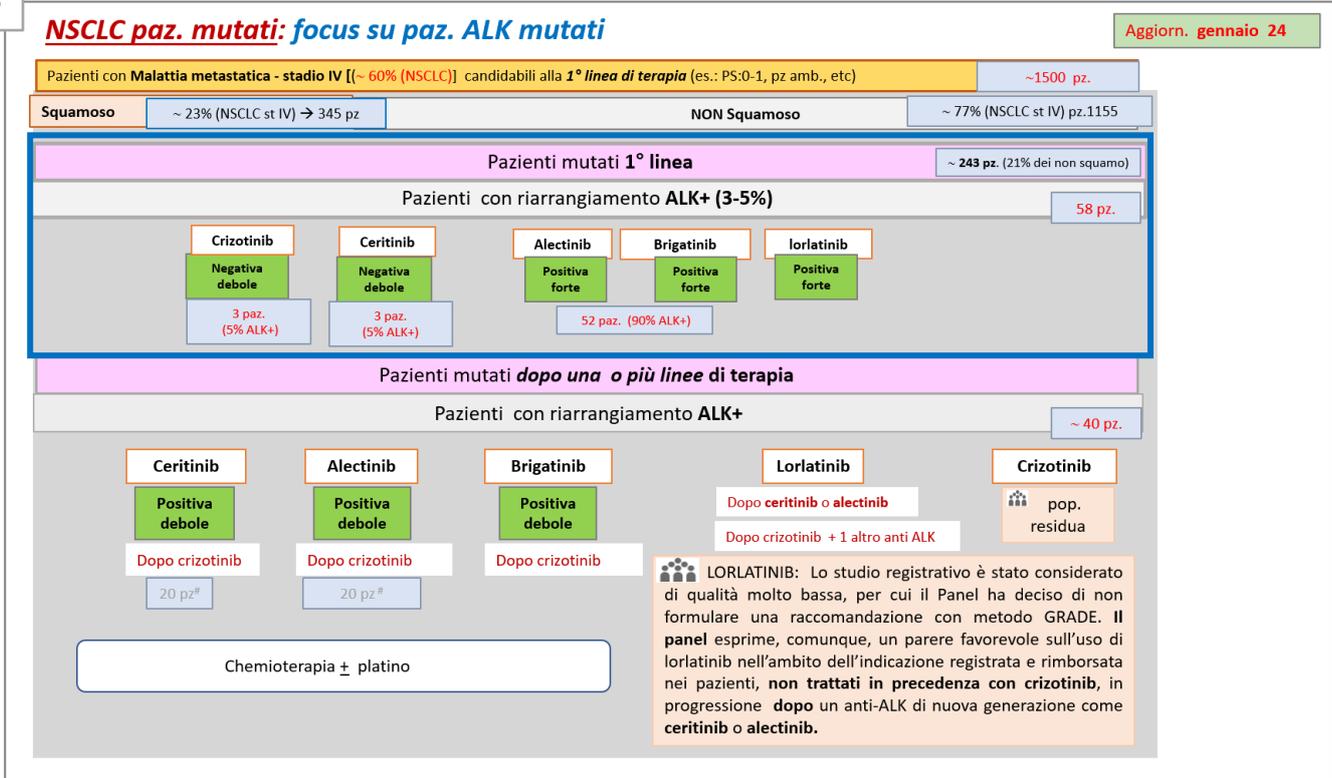


Figura 1

A: Flow chart complessiva per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule, in presenza di mutazioni, 1° e successive linee di terapia. Box rosso: criteri di scelta che tengono in considerazione il costo/opportunità.

B: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule, in presenza di alterazioni di ALK, 1° e successive linee di terapia. In riquadro blue oggetto della raccomandazione.

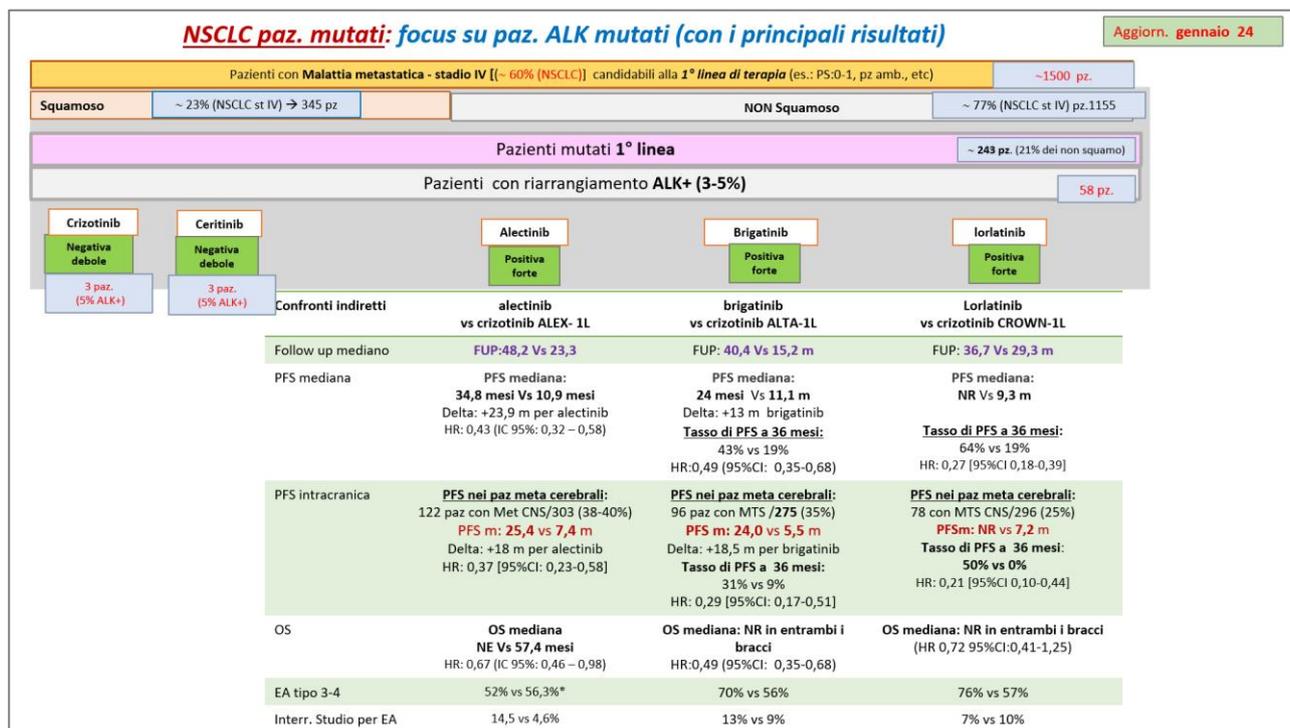


Figura 2: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule, in presenza di alterazioni di ALK, 1° linea di terapia. Focus sui principali risultati dei tre inibitori di ALK di ultima generazione.

Nota del Panel

Alla luce dei dati di efficacia e sicurezza disponibili dallo studio registrativo (CROWN), il Panel sottolinea il vantaggio mostrato dal nuovo TKI-i, lorlatinib, rispetto a crizotinib, in termini di progressione di malattia (PFS) e di risposte a livello intracranico; la maggiore tossicità generale osservata per lorlatinib è accompagnata da una ridotta proporzione di interruzioni dello studio per eventi avversi e da una favorevole valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con lorlatinib rispetto a crizotinib.

In tabella sono riportati i principali dati di confronto indiretto fra i tre inibitori di TKI di ultima generazione sulla base degli studi registrativi (figura 2). In relazione ai profili di efficacia e sicurezza specifica dei tre TKI-inibitori (anti ALK) non è stato possibile applicare il criterio di scelta secondo il costo/opportunità.

TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) - TERAPIA ADIUVANTE

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per atezolizumab per “il trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di atezolizumab ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Atezolizumab è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (G.U. n. 167 del 19 luglio 2023).

Con la determina AIFA pubblicata nella G.U. n. 167 del 19 luglio 2023, alla nuova indicazione di atezolizumab è stata riconosciuta l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/59_TECENTRIQ_17438_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: atezolizumab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, in stadio IIA, IIB, IIIA, in terapia adiuvante dopo resezione chirurgica completa, che hanno ricevuto chemioterapia contenente platino, che presentano un’espressione di PD-L1 TPS ≥ 50% e che sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, atezolizumab deve essere utilizzato”.

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

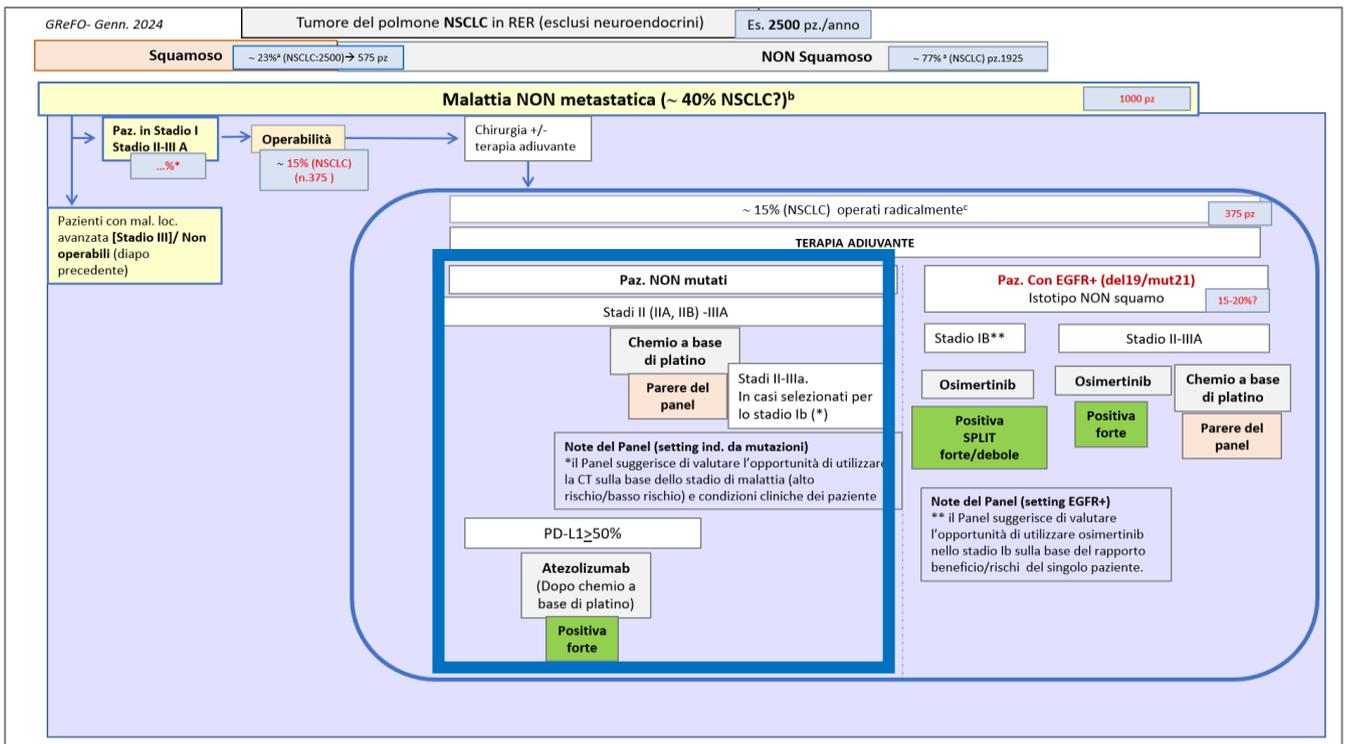


Figura 3: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la terapia adiuvante del tumore polmonare non a piccole cellule. Focus nel setting di pazienti con PD-L1>=50% e in assenza di mutazioni specifiche (cornice blu spessa)

ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO O DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA (GEJ) STADIO AVANZATO- HER2-POSITIVO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trastuzumab deruxtecan per “il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Trastuzumab deruxtecan è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (G.U. n. 296 del 20 dicembre 2023).

Per l’indicazione in valutazione non è stato richiesto il requisito di innovatività ad AIFA.

Trattamento: trastuzumab deruxtecan

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato, HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab, **trastuzumab deruxtecan potrebbe/deve** essere utilizzato”.

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

(Albero non prodotto)

2.2. Sirolimus nell’indicazione: trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi sporadica con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per sirolimus nel “trattamento di pazienti affetti da linfangioleiomiomatosi sporadica con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione”, ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’estensione delle indicazioni in PTR.

Il farmaco è classificato in classe A RNR PHT (GU n. 46 del 23.02.2023).

Poiché la linfangioleiomiomatosi rientra tra le malattie rare per le quali sono individuati Centri regionali per la diagnosi, trattamento e follow up, la CRF ritiene che la prescrizione di sirolimus per tale indicazione debba essere riservata ai Centri individuati nell’ambito della Rete dei Centri per le malattie rare della Regione Emilia-Romagna.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è una malattia polmonare cistica rara, progressiva e spesso fatale, che colpisce prevalentemente donne giovani in età fertile.

Il decorso clinico è caratterizzato dalla progressiva perdita di funzionalità polmonare, con conseguenti intolleranza all’esercizio e disabilità.

La prevalenza stimata è pari a 3-8 donne/1.000.000 affette da LAM non ereditaria o LAM sporadica (S-LAM) (15.000-23.000 donne a livello globale).

Inoltre, circa il 30-40% delle donne affette da sclerosi tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) hanno modificazioni cistiche polmonari coerenti con la LAM, (TSC-LAM).

La progressione e la gravità della malattia sono estremamente variabili. Il principale fattore in grado di predire la prognosi è il tasso di declino della funzionalità polmonare nella LAM sporadica (S-LAM), che in genere è caratterizzata da una gravità maggiore rispetto alla TSC-LAM.

In genere la malattia conduce a morte o trapianto di polmone entro 10-15 anni dalla diagnosi.

Il trattamento si basa sull'utilizzo di farmaci sintomatici (es. bencodilatatori); nelle pazienti che sviluppano pneumotorace (descritto in quasi la metà delle pazienti), viene effettuata una pleurodesi (chimica o chirurgica). Il trapianto di polmone resta l'unica opzione per i casi più gravi.

La LAM è causata da mutazioni nei geni TSC1 o TSC2 che codificano per le proteine amartina e tuberina nella via di segnalazione Akt/mTOR, che sono fondamentali per il controllo della crescita, della sopravvivenza e della motilità cellulare.

La carenza o la disfunzione dell'amartina o della tuberina determinano l'attivazione costitutiva della chinasi mTOR e della chinasi S6(S6K), e si associano ad una proliferazione cellulare inappropriata.

Sirolimus è un inibitore della via mTOR-attivata.

Secondo quanto riportato in RCP, il trattamento con il farmaco deve essere iniziato e continuato sotto la guida di uno specialista appropriatamente qualificato, alla dose iniziale di 2 mg/die.

Le concentrazioni minime di sirolimus nel sangue intero devono essere misurate in 10-20 giorni, con aggiustamento del dosaggio per mantenere le concentrazioni tra 5 e 15 ng/ml.

Una volta aggiustata la dose di mantenimento, i pazienti devono continuare con la nuova dose di mantenimento per almeno 7-14 giorni prima di un ulteriore aggiustamento della dose con monitoraggio della concentrazione. Una volta raggiunta una dose stabile, il monitoraggio terapeutico del farmaco deve essere eseguito almeno ogni 3 mesi.

L'RCP riporta, inoltre, che non sono attualmente disponibili dati da studi controllati per un trattamento della S-LAM per periodi superiori ad un anno; pertanto, "il beneficio del trattamento deve essere rivalutato in caso di uso a lungo termine".

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione dell'indicazione di sirolimus nel trattamento della S-LAM con malattia polmonare moderata o funzione polmonare in diminuzione, mediante procedura centralizzata, si è basata principalmente sui risultati dello studio MILES [McCormack FX et al. NEJM 2011].

Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco, disegnato e condotto dal National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium, che ha arruolato 89 pazienti adulte, con diagnosi di LAM (S-LAM e TSC-LAM), basata sull'imaging alla TC ed almeno 1 tra i seguenti criteri: conferma mediante biopsia, livelli sierici di VEGF-D ≥ 800 pg/ml, clinica coerente (diagnosi di TSC, storia di chilotorace, storia di angiomiolipoma renale) ed un FEV₁ post-broncodilatatore $\leq 70\%$ dell'atteso.

I criteri di esclusione erano rappresentati da una gravidanza in corso o pianificata, dalla presenza di una grande raccolta di liquido chiloso o da un precedente trapianto di polmone.

Le pazienti arruolate avevano un'età media pari a 45,4 anni; la maggior parte era inquadrabile come S-LAM (il 9% delle pazienti aveva una LAM correlata a TSC), il 60% aveva una storia di pneumotorace ed il 49% di angiomiolipoma; il 58% delle pazienti aveva necessità di supplementazione di ossigeno intermittente, il 30% in continuo. Il FEV₁ medio era pari a 1,367 L (48,5% dell'atteso), il valore medio del rapporto FEV₁/FVC era pari a 0,50 e il valore medio della DLCO al 43,4% dell'atteso. La distanza media che le pazienti erano in grado di percorrere al test 6-MWT era pari a 400 m; I valori medi del marcatore VEGF-D sierico erano pari a 2.020 pg/ml.

Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere sirolimus o placebo.

L'esito primario era rappresentato dal FEV₁ response a 12 mesi (definito come la variazione del FEV₁ in ml/mese nell'arco dei 12 mesi); tra gli esiti secondari sono stati valutati: la FVC response a 12 mesi; i volumi polmonari (volume residuo, capacità funzionale residua e capacità polmonare totale); la distanza percorsa al 6-MWT; la variazione dei valori di DLCO e del biomarcatore VEGF-D.

La fase in doppio cieco dello studio è durata 12 mesi, seguiti da ulteriori 12 mesi di follow up in cui le pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento.

Risultati principali:

La Tabella 1 riassume i principali risultati dello studio MILES.

Tabella 1. Risultati principali dello studio MILES [Tabella del report dello studio MILES]

Variable	Value at 12 Months		Change from Baseline			Rate of Change per Month		
	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	P Value [†]	Placebo (N=43)	Sirolimus (N=46)	P Value [‡]
Pulmonary function								
FEV ₁ (ml)	1272±414	1383±394	-134±182 [§]	19±124	<0.001	-12±2 [¶]	1±2	<0.001
FVC (ml)	2843±668	2780±735	-129±233 [§]	97±260	0.001	-11±3 [¶]	8±3 [¶]	<0.001
Total lung capacity (ml)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0.65	-2±7	8±7	0.34
Residual volume (ml)	2502±969	2112±617	-16±514	38±538	0.61	-3±7	4±7	0.46
Functional residual capacity (ml)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0.43	-11±6	6±6	0.049
D _{L_{CO}} (ml/mm Hg/min)	9.61±4.06	9.62±3.92	-0.62±2.89 [§]	-0.06±1.50	0.38	-0.06±0.03 [¶]	-0.01±0.02	0.17
6-Minute walk distance (m)	418±107	431±104	26±51 [§]	24±59 [§]	0.99	1.47±0.87	1.65±0.81 [¶]	0.88
Score on EuroQOL visual-analogue scale for quality of life	65.60±18.47 ^{**}	73.71±18.03	-2.34±15.77	6.10±16.96	0.02	-0.21±0.20	0.39±0.19 [¶]	0.03
Total score on Functional Performance Inventory ^{††}	2.33±0.47	2.35±0.49	-0.05±0.24	0.10±0.38	0.08	-0.009±0.004 [¶]	0.005±0.004	0.03
Serum VEGF-D (pg/ml)	2444±3862 ^{**}	862±540	-14.81±1113	-1032±1301 [§]	0.001	-2.42±17.23	-88.01±16.61 [¶]	0.001

* Plus-minus values are means ±SD. D_{L_{CO}} denotes diffusing capacity for carbon monoxide, FEV₁ forced expiratory volume in 1 second, FVC forced vital capacity, and VEGF-D vascular endothelial growth factor D.

† Two-sided P values for the comparison between the placebo and sirolimus groups of the mean change from baseline were calculated with the use of a general linear model, with adjustment for baseline levels of variables.

‡ Two-sided P values for the comparison between the placebo and sirolimus groups of the rate of change per month were calculated with the use of a linear mixed-effects model.

§ The two-sided P value for the change from baseline within the placebo or sirolimus group, as calculated with the use of the Wilcoxon signed-rank test, was less than 0.05 for FVC and 6-minute walk distance, less than 0.01 for D_{L_{CO}}, and less than 0.001 for FEV₁ and VEGF-D level.

¶ The two-sided P value for the rate of change per month within the placebo or sirolimus group, as calculated with the use of a linear mixed-effects model, was less than 0.05 for the total score of the Functional Performance Inventory, the D_{L_{CO}}, and the EuroQOL visual-analogue scale, less than 0.01 for the FVC, and less than 0.001 for VEGF-D level and FEV₁.

|| The EuroQOL visual-analogue scale measures self-reported ratings of health status. Scores range from 0 to 100, with lower scores indicating worse functioning.

** The two-sided P value for the difference between the placebo and sirolimus groups at 12 months was less than 0.05, as calculated with the use of the Wilcoxon rank-sum test.

†† Scores on the Functional Performance Inventory range from 1 to 4, with lower scores indicating lower health status.

Il tasso di variazione mensile del FEV₁ nel braccio placebo è stato pari a -12 ml in media ed a 1 ml nel braccio sirolimus; la differenza assoluta tra i bracci sirolimus e placebo rispetto alla variazione del FEV₁ vs baseline dopo 12 mesi di trattamento è stata pari a +153 ml ed è risultata statisticamente significativa e clinicamente rilevante.

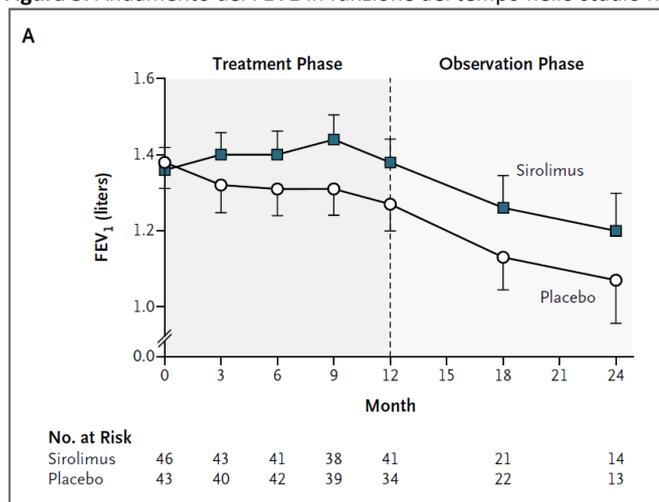
La differenza fra i bracci per quanto riguarda l’FVC è risultata statisticamente significativa e clinicamente rilevante (+226 ml).

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i bracci rispetto agli esiti: capacità polmonare totale, volume residuo, capacità funzionale residua, DLCO e distanza percorsa al 6-MWT.

I livelli sierici di VEGF-D si sono ridotti in modo rilevante nel braccio sirolimus (-1.032 pg/ml) mentre sono rimasti pressoché invariati rispetto ai valori al basale nel braccio placebo.

Hanno completato i 12 mesi di trattamento l’84,3% delle pazienti randomizzate.

Durante il periodo di follow up successivo alla sospensione del trattamento, la funzionalità polmonare nelle pazienti che hanno sospeso il trattamento con sirolimus ha mostrato un declino simile come andamento a quello osservato nelle pazienti che erano state randomizzate al placebo (vedi fig. 5).

Figura 5. Andamento del FEV1 in funzione del tempo nello studio MILES [tratta dal report dello studio MILES]

Solo 27 pazienti, meno di 1/3 delle arruolate, ha completato i 24 mesi dello studio. Durante i 12 mesi di follow up, delle 34 pazienti che inizialmente erano state randomizzate al placebo e che avevano completato i primi 12 mesi, 5 sono state ritirate dallo sperimentatore e 18 hanno interrotto precocemente lo studio; delle 41 pazienti che inizialmente erano state randomizzate a sirolimus e che avevano completato i primi 12 mesi, 7 sono state ritirate dallo sperimentatore, 2 sono risultate non in grado di eseguire i test spirometrici a 18 e 24 mesi e 19 hanno interrotto precocemente lo studio.

Commento della CRF: lo studio MILES è uno studio di piccole dimensioni condotto in una popolazione di pazienti affette prevalentemente da S-LAM sintomatica, con funzionalità polmonare ridotta (FEV1 pari in media al 48% dell'atteso, FEV1/FVC pari a 0,50) i cui risultati sembrano indicare un possibile ruolo di sirolimus nel rallentare il declino della funzionalità polmonare. Lo studio è durato 12 mesi, pertanto rimane da determinare l'efficacia del trattamento a lungo termine.

2.3. Selumetinib per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 18 del 23.01.2024 è stata pubblicata la Determina relativa alla negoziazione della rimborsabilità SSN di selumetinib per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici; tuttavia, il farmaco non è ancora disponibile in commercio.

La Commissione Regionale del Farmaco decide pertanto di valutarne l'inserimento in PTR appena avverrà l'effettiva commercializzazione.

2.4. Maralixibat per il trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età ≥ 2 mesi.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a 2 mesi, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Il farmaco è classificato in classe H RRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti identificati dalle regioni (G.U. n. 283 del 04 dicembre 2023); il farmaco ha ricevuto da AIFA un parere non favorevole rispetto alla richiesta di innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/36 LIVMARLI scheda_innovativita_GRADE.pdf

Poiché la S. di Alagille rientra tra le malattie rare per le quali sono individuati Centri regionali per la diagnosi, trattamento e follow up, la CRF ritiene che la prescrizione di maralixibat per tale indicazione debba essere riservata ai Centri individuati nell'ambito della Rete dei Centri per le malattie rare della Regione Emilia-Romagna che gestiscono tale patologia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Sindrome di Alagille (ALGS) è una malattia rara multisistemica di origine genetica. Nella maggioranza dei pazienti (94% dei casi) è causata da mutazioni nel gene JAG1 (malattia di tipo 1), mentre una minoranza di casi sono dovuti a mutazione del gene NOTCH2 (malattia di tipo 2). Si trasmette con modalità autosomica dominante, ma in molti pazienti (60%) è correlata a mutazioni genetiche spontanee (de novo), ossia non ereditate dai genitori.

ALGS è caratterizzata da un'ampia serie di manifestazioni cliniche o di patologie associate, che possono variare da paziente a paziente, sia per tipologia che per gravità.

Tali manifestazioni possono coinvolgere il fegato (colestasi cronica da insufficienti dotti biliari), il cuore (es. atresia o stenosi delle arterie polmonari, difetti del setto atriale e/o ventricolare), lo scheletro (es. vertebre a farfalla), l'occhio, la fisionomia facciale (es. fronte prominente, occhi infossati, rime palpebrali oblique rivolte verso l'alto), i reni (es. displasia renale, acidosi tubulare renale) e l'apparato endocrino (ipotiroidismo). Nei casi più gravi, soprattutto in presenza di problematiche cardiache e insufficienza epatica, la malattia può avere anche esito fatale (il tasso di mortalità stimato arriva fino al 10% dei pazienti). La malattia epatica si manifesta solitamente entro i primi 3 mesi di vita e si stabilizza di solito tra i 4 e i 10 anni d'età.

Il forte prurito indotto dalla colestasi per un aumento delle concentrazioni di acidi biliari nel sangue attualmente viene ridotto con la somministrazione di acido ursodesossicolico, colestiramina o rifampicina mentre nei pazienti con malattia refrattaria può essere necessario eseguire una diversione biliare e in caso di insufficienza epatica grave ricorrere al trapianto di fegato.

La prevalenza di ALGS oscilla da un caso ogni 30.000 a un caso ogni 100.000 persone.

Il trattamento con maralixibat è mirato a gestire una delle manifestazioni più importanti della malattia, ovvero la colestasi che è caratterizzata da prurito, ittero sclerale, iperbilirubinemia coniugata ed epatomegalia.

Maralixibat è un inibitore reversibile, potente e selettivo del trasportatore degli acidi biliare ileali (IBAT) che viene assorbito a livello intestinale in modo marginale, agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone l'eliminazione attraverso il colon, riducendo quindi la concentrazione degli acidi biliari nel siero.

Viene somministrato per via orale alla dose iniziale di 190 µg/kg/die per una settimana, successivamente la dose deve essere aumentata a 380 µg/kg/die (dose target).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia e la sicurezza di maralixibat sono state valutate in un RCT registrativo di fase 2b (LUM001-304, studio ICONIC), controllato vs placebo della durata totale di 48 settimane in 31 pazienti (dai 12 mesi ai 18 anni di età) con ALGS e prurito colestatico intrattabile definito da un ItchRO[Obs] score >2 per 2 settimane consecutive e con valori di acidi biliari > 3ULN (*Gonzales E Lancet 2021*).

Lo studio prevedeva un primo periodo in aperto dove maralixibat veniva somministrato per via orale con dosi a crescere fino a 380 µg/kg/die per 18 settimane; dalla settimana 19 alla 22 tutti i pazienti venivano randomizzati in doppio cieco a continuare maralixibat o placebo per 4 settimane; dalla settimana 23 alla 48 tutti i pazienti ricevevano, in aperto, maralixibat (non era permessa la somministrazione di resine chelanti gli acidi biliari dal baseline alla settimana 22). Come esito primario è stata valutata la variazione media della concentrazione sierica di acidi biliari (sBA) dalla settimana 18 alla 22 ma tale valutazione era limitata a quei pazienti che avevano ottenuto una riduzione di almeno il 50% del sBA dal baseline alle settimane 12 o 18 (N=5 pazienti nel gruppo che ha proseguito con l'assunzione del farmaco e N=10 pazienti del gruppo che ha successivamente sospeso maralixibat). Fra gli esiti secondari principali sono stati valutati anche la variazione dal baseline dell'intensità del prurito con la scala ItchRO (*Itch Reported Outcome* (range da 0 a 4 dove

0= nessun prurito, 1 =prurito lieve, 2= moderato, 3= grave ,4 = molto grave, dove la variazione di almeno 1 punto è considerata come clinicamente rilevante) e la funzionalità epatica (transaminasi e bilirubina).

I pazienti avevano una età media di 5 anni (range 1-15), un 25% di loro aveva una storia familiare di ALGS, il 100% soffriva di colestasi cronica, il 93% di malattia CV, il 39% di problemi renali, il 54% di anormalità scheletriche, il punteggio dell'ItchRO (media settimanale) era 2,9 punti e con valori di sBA di 283 µmol/L (media).

Alla 18° settimana di trattamento con maralixibat, 29/31 pazienti avevano ottenuto una riduzione media di sBA di -88 µmol/L e sono entrati nella fase di sospensione in cieco del farmaco (dalla 18 alla 22 settimana): 13 sono stati randomizzati a continuare l'assunzione di maralixibat e 16 sono passati a placebo.

Alla settimana 22 l'esito primario è stato raggiunto poiché il braccio che ha continuato ad assumere maralixibat ha mantenuto la riduzione degli sBA osservata nelle prime 18 settimane mentre il gruppo randomizzato a placebo ha visto crescere sBA a valori vicini a quelli del pretrattamento; la differenza rispetto a placebo è stata di -117,28 [52,828] µmol/L a favore del nuovo farmaco e ha raggiunto la significatività statistica. E' importante sottolineare il bias di selezione che caratterizza la scelta dei pazienti su cui è stato valutato l'esito primario.

Il risultato è stato mantenuto nella fase di estensione in aperto alla 48° settimana.

Il punteggio correlato alla gravità del prurito (ItchRO) si è ridotto di -1,7 punti dopo 18 settimane di trattamento e nel periodo di sospensione del farmaco la differenza osservata fra i due gruppi è risultata statisticamente significativa e clinicamente rilevante, pari a -1,5 punti [IC95% da -2,1 a -0,8] a favore del gruppo che ha continuato ad assumere maralixibat. Sono inoltre stati osservati miglioramenti di vario grado anche degli xantomi, dell'ipercolesterolemia, della qualità della vita (PedsQL score) mentre non è stata osservata nessuna variazione significativa della crescita così come della bilirubina e di altri parametri di funzionalità epatica (transaminasi, ALP).

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state diarrea (36,0%) e dolore addominale (29,1%), tutte di entità lieve o moderata. Rimane tuttavia un significativo grado di incertezza, in particolare per quanto riguarda una potenziale epatotossicità (aumento isolato di ALT) e in generale nei pazienti di età inferiore a 1 anno, a causa dell'esposizione limitata (n=8 pazienti con dati a 13 settimane in uno studio in corso).

2.5. Ranibizumab biosimilare

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del biosimilare di ranibizumab (Ximluci®). Il farmaco è rimborsato SSN in classe H OSP con nota AIFA 98 e può essere prescritto da parte delle UU.OO. di Oculistica attraverso la Scheda web based AIFA multifarmaco per la prescrizione degli antiVEGF intravitreali, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ximluci è il primo biosimilare di Lucentis®, è disponibile in commercio dal 15 gennaio 2024 come soluzione iniettabile in flaconcini da 0,23ml (10mg/ml).

Ximluci® presenta indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Lucentis®) e identici eccipienti.

È stato approvato da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC).

Come per ogni prodotto biosimilare anche per Ximluci® l'autorizzazione di EMA è avvenuta dopo una valutazione della qualità, dell'efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali: *Guideline on similar biological medicinal products" (CHMP/437/04 Rev 1); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014); in accordo alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali (Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), applicando l'esercizio di comparabilità.*

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco, multicentrico della durata di 52 settimane che ha confrontato Ximluci con Lucentis® su un'ipotesi di equivalenza (*Studio XPLORE-Loewenstein A Ophthalmology Retina 2023*)

Lo studio ha arruolato 582 pazienti di età ≥ 50 anni, con una lesione attiva di neovascolarizzazione coroidale (CNV) subfoveale, di nuova diagnosi, secondaria a nAMD (*Neovascular Age-Related Macular Degeneration*). La CNV attiva doveva essere documentata dalla presenza di perdite rilevati alla fluorangiografia e fluido intraretinico o sottoretinico osservato all'OCT (Tomografia Ottica Computerizzata).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) in due gruppi di trattamento a ricevere una iniezione intravitreale da 0.5 mg (paria a 0.05 ml di una fiala da 10 mg/ml) ogni 4 settimane di XSB-001 (Ximluci ex Xbrane Biopharma) o dell'*originator* ranibizumab (Lucentis, Roche/Genentech)

L'esito primario valutato all'8° settimana era la variazione dal baseline nel BCVA (*Best Corrected Visual Acuity*) misurata in lettere ETDRS (margine predefinito di equivalenza: $\pm 3,5$ lettere ETDRS).

Al baseline l'età media dei pazienti era di 74 anni e la BCVA di 61,5 lettere (ETDRS). Dopo 8 settimane, Ximluci® ha dimostrato l'equivalenza rispetto all'*originator* (Lucentis®) considerato che il primo ha migliorato la BCVA di 4,57 lettere rispetto a 6,37 lettere ottenute con l'*originator* (diff. -1,79 lettere; IC95% da -3,14 a -0,45 i cui margini sono all'interno dell'intervallo predefinito di equivalenza da +3,5 a -3,5 lettere ETDRS).

Infine, il CHMP di EMA ha rilevato che il profilo di sicurezza di Ximluci® è coerente con quello noto per l'*originator* ed ha dichiarato che i dati presentati soddisfano e supportano la richiesta di biosimilarità di XSB-001 con l'*originator* EU.

2.6 Antipsicotici depot: risperidone i.m. RP (mensile) e paliperidone i.m. RP (semestrale)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco tenuto conto:

- delle recenti determinate di negoziazione della rimborsabilità SSN della formulazione depot a somministrazione mensile di risperidone per l'indicazione "trattamento della schizofrenia in pazienti adulti nei quali la tollerabilità e l'efficacia di risperidone orale sono state stabilite" (G.U. n. 129 del 05.06.2023) e di paliperidone a somministrazione semestrale per l'indicazione come terapia di "mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con le formulazioni di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o trimestrale" (G.U. n. 56 del 07.03.2023);
- della disponibilità in particolare per paliperidone di altre formulazioni long acting (mensile e trimestrale), per le quali contestualmente all'inserimento in PTR era stato definito il posto in terapia e per le quali risulta attualmente scaduta la copertura brevettuale;
- delle considerazioni rispetto all'uso clinico delle formulazioni long acting degli antipsicotici contenute nel Documento PTR n. 336 "Antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti. Documento di confronto";
- della necessità di monitorare complessivamente la prescrizione di tali formulazioni;

decide di valutare le due nuove formulazioni depot di risperidone e paliperidone alla luce:

- dei dati di prescrizione attuali delle formulazioni depot degli antipsicotici nella regione Emilia-Romagna;
- del contesto prescrittivo (es. disponibilità di farmaci equivalenti, costi, ...)

Dà pertanto mandato alla Segreteria Scientifica di predisporre l'istruttoria utile alla discussione in collaborazione con il referente clinico componente della CRF.

2.7 Danaparoid per la prevenzione della TVP in condizioni in cui non deve essere usata l'eparina e per il trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per danaparoid per l'uso:

- nella "prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT)" e
- nel "trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT"

ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per l'uso come anticoagulante (nella profilassi della TVP o nel trattamento della TVP/EP) nei pazienti con storia di HIT o HIT in corso.

La CRF ritiene che nel singolo paziente la scelta rispetto agli altri farmaci disponibili, specificamente approvati per l'uso nei pazienti con HIT o storia di HIT o comunque approvati per le condizioni che hanno posto l'indicazione all'anticoagulazione, debba tenere conto delle indicazioni approvate, della disponibilità dei test di laboratorio confermativi per la HIT e delle condizioni cliniche del paziente.

Danaparoid è classificato in classe H RR (G.U. n. 194 del 20.08.2022).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La piastrinopenia indotta da eparina (HIT) è una complicanza rara del trattamento con eparina, ma clinicamente importante per il rischio associato di trombosi venose/arteriose (mortalità 15-30%; amputazioni: circa il 10%); è dovuta alla formazione di IgG dirette verso il complesso eparina-fattore piastrinico 4 (PF4) e si manifesta in genere tra il 4° ed il 10° giorno di trattamento.

Il rischio di insorgenza di HIT è variabile in base a:

- tipo di eparina: è maggiore con UFH bovina rispetto alla UFH porcina, rispetto alle LMWH;
- tipo di paziente: è maggiore nei pazienti chirurgici, rispetto ai pazienti di ambito medico, rispetto alle pazienti di ambito ostetrico;
- sesso: è maggiore nelle donne rispetto agli uomini;
- durata del trattamento: aumenta per ogni giorno di terapia oltre il 5° ed è maggiore nei pazienti che hanno fatto uso di eparina non frazionata nei 100 giorni precedenti.

Va sospettata quando si verifica una riduzione del numero delle piastrine di almeno il 50% o se il numero di piastrine raggiunge valori inferiori a 100.000/mcl se:

- in corso di terapia con eparina o entro 2 settimane dal suo inizio;
- si verifica la comparsa di trombosi o necrosi cutanea durante la terapia con eparina o entro 2 settimane dal suo inizio;
- in particolare, nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

Le più recenti Linee Guida internazionali di riferimento (American Society of Haematology 2018) raccomandano, a fronte della comparsa di segni/sintomi che fanno porre un sospetto di HIT di stimarne il rischio con lo score 4T¹ e di eseguire un test immunologico (es. ELISA) per ricercare la presenza di IgG antiPF4 nei pazienti che risultano a rischio intermedio ed alto (score ≥ 4).

In attesa di conferma del sospetto diagnostico è raccomandata la sospensione della somministrazione dell'eparina e l'inizio di una terapia antitrombotica alternativa.

È inoltre raccomandata l'esecuzione di un test funzionale confermativo.

¹ Lo score 4T va da 0 a 8 punti. A determinare il punteggio concorrono le seguenti componenti: grado di trombocitopenia, timing dell'onset rispetto all'inizio della terapia con eparina, presenza o meno di trombosi o altre manifestazioni cliniche, presenza di altre possibili cause di trombocitopenia. Un punteggio compreso tra 0 e 3 punti corrisponde ad una probabilità bassa di HIT (<1%), un punteggio di 4 o 5 ad una probabilità intermedia (circa 10%), un punteggio da 6 a 8 ad una probabilità alta (circa 50%).

Tra gli antitrombotici sono utilizzabili:

- argatroban
- bivalirudina (non più disponibile in commercio in Italia)
- danaparoid
- fondaparinux
- i NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban)

La scelta del farmaco da utilizzare tra le classi considerate dovrà tenere conto di elementi quali: caratteristiche del farmaco (disponibilità, costi, possibilità di monitorarne l'attività anticoagulante, emivita, via di somministrazione), fattori legati al paziente (funzionalità renale ed epatica, rischio di sanguinamento, stabilità delle condizioni cliniche) ed esperienza del medico.

In caso di risultato positivo dei test confermativi, la terapia con eparina non potrà essere ripresa, ma dovrà essere proseguita la terapia antitrombotica con un farmaco alternativo.

Tra i farmaci sopra considerati, solo argatroban e danaparoid sono approvati specificamente per l'uso in pazienti con HIT.

In particolare:

- argatroban è indicato per l'“anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale. La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia”. Il farmaco è classificato in classe H OSP ed è disponibile come concentrato per soluzione per infusione ev. In base a quanto riportato in RCP la posologia viene aggiustata sulla base dell'aPTT, che deve essere controllato almeno una volta al giorno, con l'obiettivo di mantenerlo nel range desiderato;
- danaparoid è indicato per
 - o “prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT).
 - o trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT”.

Il farmaco è disponibile in fiale di soluzione per uso ev o sc ed è classificato in classe H RR ed è disponibile in commercio come Traleusin®. La posologia si basa sulla fascia di peso del paziente (< o ≥ 90 kg). Non è richiesto il dosaggio routinario dell'attività anti FX.

Considerazioni della CRF: danaparoid è un farmaco da tempo disponibile per l'uso clinico. In precedenza, era disponibile a base di questo principio attivo con confezionamento analogo (10 fiale da 750 UI) come Orgaran®, con un'indicazione più ristretta, ovvero: “prevenzione della trombosi venosa profonda e sue possibili complicazioni in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici compresi quelli di chirurgia ortopedica o importanti interventi operatori all'addome o al torace”. Orgaran® è stato ritirato dal commercio in Italia nel 2014 a seguito di revoca su rinuncia alla commercializzazione da parte della Ditta Aspen.

La registrazione di Traleusin® mediante procedura decentrata è avvenuta per l'uso sia nell'ambito della profilassi che trattamento di eventi tromboembolici, indipendentemente dalla chirurgia e limitatamente ai pazienti con anamnesi di HIT o HIT in corso.

La HIT è una condizione rara, anche se la frequenza potrebbe essere sottostimata, tenuto conto delle difficoltà oggettive legate agli strumenti diagnostici disponibili. Infatti, non tutti i Laboratori sono in grado di eseguire i test EIA/ELISA in urgenza, e nessun laboratorio dispone in modo routinario dei test funzionali di conferma. Tale test è previsto nelle indicazioni approvate di argatroban.

Attualmente solo danaparoid è approvato per la profilassi del TEV nei pazienti con anamnesi di HIT; la posologia pro-kg che non necessita di aggiustamenti sulla base dell'attività anti X se non per condizioni cliniche particolari può rappresentare un vantaggio in una popolazione limitata di pazienti che presentano una HIT in corso o hanno una anamnesi di tale evento.

2.8 Vedolizumab nel trattamento di pazienti adulti con pouchite cronica attiva da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata o hanno avuto una perdita di risposta alla terapia antibiotica

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ritiene opportuno affidare la valutazione di questa estensione di indicazione al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in gastroenterologia.

2.9 Delafloxacin per il trattamento delle infezioni batteriche acute di cute e tessuti molli e della polmonite acquisita in comunità.

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 delafloxacin esclusivamente per l’indicazione rimborsata SSN nel “trattamento delle infezioni ABSSSI gravi ospedalizzate al momento dell’inizio della terapia, con identificazione batterica al basale (trattamento mirato), esclusivamente nei casi in cui sia considerato inappropriato l’uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni, in particolare per ragioni legate a resistenza, sicurezza, allergia o metodo di somministrazione”.

La CRF ritiene che, tenuto conto dello spettro di attività di delafloxacin, l’utilizzo clinico più appropriato, nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, sia rappresentato dal trattamento delle ABSSSI con eziologia documentata da MRSA.

L’antibiotico è collocato nel gruppo di principi attivi “watch” della Lista AWaRe dell’OMS (<https://aware.essentialmeds.org/list>).

Il farmaco è classificato in classe H OSP nella formulazione per uso ev e in classe A RNRL PHT nella formulazione in compresse. La prescrizione è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica individuato da CIO e deve avvenire mediante la relativa Scheda cartacea AIFA (G.U. n. 191 del 17.08.2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Delafloxacin è un nuovo principio attivo appartenente alla classe dei fluorochinoloni, approvata mediante procedura centralizzata per l’uso “negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni:

- infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI)
- polmonite acquisita in comunità (CAP)

quando si considera inappropriato l’uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli antibatterici”.

Attualmente solo l’indicazione nel trattamento delle ABSSSI risulta negoziata con la seguente limitazione: trattamento delle infezioni **ABSSSI gravi ospedalizzate** al momento dell’inizio della terapia, con **identificazione batterica al basale (trattamento mirato)**, esclusivamente nei casi in cui sia considerato inappropriato l’uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni, **in particolare per ragioni legate a resistenza, sicurezza, allergia o metodo di somministrazione**. AIFA ha definito una Scheda cartacea di prescrizione la cui compilazione è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica individuato da CIO.

Il farmaco è disponibile come concentrato per infusione ev in flaconcini contenenti 300 mg di principio attivo e come compresse da 450 mg.

Secondo quanto riportato in RCP, la dose raccomandata è di 300 mg di delafloxacin ogni 12 ore somministrati in 60 minuti mediante infusione endovenosa; il passaggio a delafloxacin 450 mg compresse per via orale ogni 12 ore è possibile a discrezione del medico. La durata totale del trattamento per le ABSSSI è compresa tra 5 e 14 giorni.

Il farmaco è attivo nei confronti di diversi patogeni, sia Gram positivi che Gram negativi. In particolare, tra i patogeni Gram positivi risulta sensibile lo *S. aureus*, inclusi i ceppi meticillino-resistenti (MRSA).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata per il trattamento delle ABSSSI si è basata principalmente sugli studi:

- **PROCEED 1** [Pullman J et al. J Antimicrob Chemother 2017]: RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità di confronto tra delafloxacin (DEL) somministrata alla posologia di 300 mg ev BID e vancomicina (VANCO) somministrata alla posologia di 15 mg/kg ev BID + aztreonam (AZ) somministrato alla posologia di 2 g ev BID, entrambi per la durata di 5-14 giorni. Lo studio ha arruolato 660 pazienti adulti con ABSSSI^{2*} ed almeno 2 dei seguenti segni di infezione sistemica:
 - o ingrossamento dei linfonodi dovuto all'infezione in corso
 - o febbre documentata $\geq 38^{\circ}\text{C}$ misurata per via orale
 - o linfangite
 - o conta dei globuli bianchi (WBC) pari a ≥ 10.000 cellule/ μL nelle 48 ore precedenti la 1° dose del farmaco in studio
 - o proteina C-reattiva $>10 \times \text{ULN}$ nelle 48 h precedenti la 1° dose del farmaco in studio
 - o drenaggio o secrezione purulenta o sieropurulenta.

- **PROCEED 2** [O’Riordan W et al. CID 2018]: RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità di confronto: DEL alla posologia di 300 mg ev BID (200 mg ev BID se i valori di eGFR erano <30 ml/min) per 3 giorni seguiti dalla somministrazione di DEL per via orale, alla posologia di 450 mg BID versus VANCO alla posologia di 15 mg/kg BID per via ev (la posologia era aggiustata in base ai valori dell’eGFR nei pazienti in cui era <30 ml/min) + AZ 2 g (1 g se eGFR <30 ml/min) ev BID, per una durata complessiva della terapia di 5-14 giorni. Sono stati arruolati 850 pazienti adulti con ABSSSI².

Per quanto riguarda le caratteristiche delle ABSSSI, in 1/4 dei casi nei due studi PROCEED i pazienti presentavano ascessi cutanei maggiori, nel 30% dei casi infezioni di ferita (le ustioni rappresentavano lo 0,9% delle ABSSSI globalmente nei bracci DEL e lo 0,7% nei bracci VANCO + AZ), nel 44% cellulite/erisipela.

In oltre la metà delle infezioni era stato isolato lo *S. aureus*, il 24% degli isolati in PROCEED 2 e il 30% in PROCEED 1 era rappresentato da un MRSA.

In entrambi gli studi l’esito primario ai fini della approvazione FDA era rappresentato dalla risposta obiettiva (OBT) favorevole³ a 48-72 ore (analisi ITT), ai fini della approvazione EMA dalla guarigione clinica⁴ alla visita di follow up (effettuata a 14 ± 1 giorni dall’inizio della terapia) [Analisi ITT⁵; è stata condotta anche un’analisi nella popolazione “ clinicamente valutabile ” (CE)]. Il margine di non inferiorità predefinito era pari a -10% sulla differenza assoluta tra i bracci.

² Negli studi PROCEED i tipi di ABSSSI incluse erano limitati esclusivamente a cellulite/erisipela, ascessi e infezioni di ferita. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni cutanee. Non sono stati inclusi pazienti con shock tossico, neutropenia (conta dei neutrofili <500 cellule/mm³) o gravemente immunocompromessi.

³ La risposta obiettiva favorevole era definita come una riduzione $\geq 20\%$ dell’eritema, in assenza di evidenza di fallimento clinico.

⁴ La guarigione clinica era definita come l’assenza di segni / sintomi residui dell’infezione.

⁵ ITT: include tutti i pazienti randomizzati

MITT: include tutti i pazienti ITT per i quali era stato caratterizzato al basale il patogeno batterico coinvolto nella ABSSSI.

CE: include i pazienti ITT che hanno ricevuto $\geq 80\%$ del trattamento assegnato, non hanno ricevuto una terapia antibatterica sistemica con attività contro i patogeni causali durante la finestra temporale della valutazione e senza deviazioni dal protocollo

Principali risultati:

Studio PROCEED 1:

Risposta obiettiva (OBT) favorevole a 48-72 h:

analisi ITT: la OBT è stata raggiunta dal 78,2% dei pazienti del braccio DEL vs l'80,9% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di -2,6% [95% CI da -8,78 a +3,57].

analisi CE: la OBT è stata raggiunta dall'85,0% dei pazienti del braccio DEL vs l'86,5% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di -1,5% [95% CI da -7,20 a +4,18].

Guarigione clinica alla visita di follow up:

analisi ITT: la guarigione clinica è stata raggiunta dal 52,0% dei pazienti del braccio DEL vs il 50,5% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di +1,5% [95% CI da -6,11 a +9,11].

analisi CE: la guarigione clinica è stata raggiunta dal 59,0% dei pazienti del braccio DEL vs il 58,2% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di +1,0% [95% CI da -7,79 a +9,71].

Studio PROCEED 2:

Risposta obiettiva (OBT) favorevole a 48-72 h:

analisi ITT: la OBT è stata raggiunta dal 83,7% dei pazienti del braccio DEL vs l'80,6% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di +3,1% [95% CI da -2,0 a +8,3].

analisi CE: la OBT è stata raggiunta dall'87,6% dei pazienti del braccio DEL vs l'84,5% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di +3,1% [95% CI da -1,8 a +8,0].

Guarigione clinica alla visita di follow up:

analisi ITT: la guarigione clinica è stata raggiunta dal 57,7% dei pazienti del braccio DEL vs il 59,7% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di -2,0% [95% CI da -8,6 a +4,6].

analisi CE: la guarigione clinica è stata raggiunta dal 62,3% dei pazienti del braccio DEL vs il 68,1% con VANCO + AZ, con una differenza assoluta tra i bracci di -5,8% [95% CI da -12,9 a +1,4].

Commento della CRF ai risultati di efficacia degli studi PROCEED: in entrambi gli studi la non inferiorità è dimostrata sia per la risposta obiettiva che per la guarigione clinica alla visita di follow up nell'analisi primaria condotta nella popolazione ITT.

Nella analisi condotta nella popolazione CE, la non inferiorità è stata dimostrata in entrambi gli studi solo per la risposta obiettiva mentre per quanto riguarda la guarigione clinica la non inferiorità è stata dimostrata solo nello studio PROCEED 1.

Il margine di non inferiorità utilizzato in entrambi gli studi, pari al -10% sulla differenza assoluta tra i bracci appare ampio. Tale margine però è accettato dalle autorità regolatorie ai fini registrativi ed abitualmente viene utilizzato negli studi che hanno condotto alla registrazione di nuovi antibiotici per il trattamento delle ABSSI.

Sicurezza. I principali eventi avversi osservati negli studi registrativi di delafloxacin sono rappresentati dagli eventi avversi gastroenterici (diarrea 5,9% dei pazienti complessivamente arruolati negli studi del programma registrativo del farmaco e nausea 5,5% dei pazienti) e dall'aumento dei livelli delle transaminasi (2,9% dei pazienti). Tali eventi avversi sono stati giudicati dall'Autorità regolatoria di gravità lieve o moderata.

Nell'RCP del farmaco, in accordo con quanto previsto per tutti i fluorochinoloni, è riportato un riferimento alla possibile comparsa di eventi avversi muscolo-tendinei e neurologici, prolungati temporalmente e talvolta irreversibili, e ad eventi avversi gravi a carico dell'apparato cardiovascolare (aneurismi e dissezione aortica).

2.10 Migalastat per il trattamento a lungo termine della malattia di Fabry a partire dai 12 anni di età

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- delle considerazioni espresse nella riunione del 29 giugno 2017 al momento della prima valutazione di migalastat, in cui la CRF, prima di inserire il farmaco in PTR, aveva ritenuto utile programmare un incontro con i Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della malattia di Fabry al fine di definirne il posto in terapia rispetto alla terapia enzimatica sostitutiva;
- dell'estensione delle indicazioni del 2023 in cui il farmaco è stato autorizzato per il "trattamento a lungo termine negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni⁶, con una diagnosi accertata di malattia di Fabry (carenza dell' α -galattosidasi A) e caratterizzati da una mutazione suscettibile". Per tale indicazione migalastat è stato classificato in classe A RRL (prescrizione di specialisti dei Centri di riferimento per le malattie rare individuati dalle Regioni), PHT (GU n. 46 del 23.02.2023);
- della valutazione effettuata sulle prove di efficacia e sicurezza complessivamente disponibili ed in particolare i risultati dello studio di fase II AT1001-020 durato 12 mesi che aveva l'obiettivo di caratterizzare la farmacocinetica di migalastat e valutarne l'efficacia sulla funzione renale e cardiaca nei pazienti pediatrici, in particolare tra i 12 ed i 16 anni di età. Tale studio ha dimostrato che il farmaco, alle dosi utilizzate, presenta un profilo farmacocinetico sovrapponibile a quello degli adolescenti dai 16 anni in su e degli adulti mentre per quanto riguarda l'efficacia, nell'anno di trattamento i pazienti hanno mantenuto valori stabili dei parametri valutati;
- dei dati disponibili dai flussi amministrativi (AFO) che indicano che in regione Emilia-Romagna il farmaco è attualmente prescritto ed utilizzato nella pratica clinica.

ritiene di confermare la programmazione a breve termine di un incontro con i Centri per il trattamento della malattia di Fabry, per definire il posto in terapia di migalastat rispetto alla terapia enzimatica sostitutiva (agalsidasi alfa e beta) ai fini della formalizzazione dell'inserimento del farmaco in PTR.

2.11. Teduglutide per il trattamento della sindrome dell'intestino corto: estensione a partire da 1 anno di età

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha preso in esame l'estensione per età delle indicazioni di teduglutide al "trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento".

Considerato che:

- l'indicazione è stata negoziata da AIFA ai fini della rimborsabilità SSN ed è oggetto di una Scheda di prescrizione pediatrica (da 1 anno ai 17 anni di età) distinta rispetto a quella definita precedentemente dall'Agenzia per la popolazione adulta. Tale Scheda di prescrizione definisce i criteri di eleggibilità al trattamento con Revestive® (teduglutide)-in regime SSN nella popolazione pediatrica. Teduglutide è classificato in classe H RRL (prescrizione di Centri ospedalieri specialistici individuati dalle Regioni o di specialisti: pediatra, gastroenterologo) [GU n. 17 del 22.01.2021]
- in Regione Emilia-Romagna è stato definito, con la DGR 2076/2000, un percorso per la presa in carico dei pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna e, nell'ambito di tale percorso, è stato individuato il Centro hub per la gestione di tale patologia presso l'AOU Sant'Orsola di Bologna;
- in base ai flussi amministrativi risulta un utilizzo del farmaco nei 12 mesi del 2023 compatibile con il trattamento di un paziente. Tale dato è compatibile con la rarità della malattia e con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA;
- ci si attende un utilizzo limitato del farmaco anche nella fascia di età 1-17 anni, in analogia con quanto già osservato nell'adulto.

⁶ Precedentemente il farmaco era approvato e rimborsato SSN a partire dai 16 anni di età (GU n. 56 del 08.03.2017)

la CRF decide di non inserire l'indicazione in PTR. Eventuali utilizzi in ambito pediatrico potranno avvenire in seguito a valutazione dei singoli pazienti da parte del Centro hub regionale per il trattamento dell'insufficienza intestinale cronica benigna seguendo il percorso già previsto per l'adulto per la presa in carico dei pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna.

2.12. Glucarpidase per ridurre le concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in bambini e adulti a rischio di tossicità

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per glucarpidase alfa per ridurre le concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Il farmaco è classificato in classe H OSP, la prescrizione è riservata ai centri ospedalieri o ad essi assimilabili (G.U. n. 281 del 01.12.2023) e viene conservato presso il Centro Antiveneni di Ferrara.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Metotrexato (MTX) è un inibitore della diidrofoloreduttasi (DHFR), enzima che converte l'acido folico nei suoi cofattori ridotti, necessari per la sintesi del DNA. Questo spiega i suoi effetti tossici, prevalentemente a carico di midollo osseo, fegato, intestino, mucose.

Le sue prime indicazioni d'uso sono state in ambito oncologico dove tutt'ora viene utilizzato, anche se non frequentemente, somministrato in bolo ad alte dosi ($> 100 \text{ mg/m}^2$ - abitualmente $> 1 \text{ g/m}^2$) per il trattamento di alcune neoplasie, tra cui la leucemia, l'osteosarcoma ed altri tumori solidi. Attualmente l'uso più frequente del MTX è in ambito reumatologico (artrite reumatoide ed artrite psoriasica) e dermatologico (psoriasi cutanea) dove il farmaco viene utilizzato con altre modalità: somministrazione cronica, settimanale, a basse dosi (10-25 mg/sett, corrispondenti circa a 5-15 mg/m^2) seguita dall'assunzione di basse dosi di acido folico. Il MTX viene eliminato per via renale, dove, in considerazione dell'ambiente acido, precipita sotto forma di cristalli nei tubuli renali causando una nefropatia che può esitare in insufficienza renale; per evitare che ciò accada è necessaria alcalinizzare le urine ed una opportuna idratazione del paziente. Inoltre, per prevenire i suoi gravissimi effetti tossici sistemici tra cui l'aplasia midollare, l'epatite fulminante e la mucosite grave è necessario associare la sua somministrazione con acido folinico metabolita attivo dell'acido folico e che non richiede quindi l'attività della DHFR (terapia di "salvataggio").

Glucarpidase (GCP) è un enzima originariamente isolato dallo *Pseudomonas* sp. RS-16, clonato e prodotto nel ceppo RV308 di *Escherichia coli* K12 con la metodica del DNA ricombinante. Quando somministrato per via endovenosa in pazienti con livelli sierici di MTX tossici idrolizza rapidamente la quota extracellulare di MTX ed il suo metabolita attivo (7-OH MTX) nelle sue forme inattive: glutammato, acido diaminometilpteroico (DAMPA) e 7-OH DAMPA, che sono metabolizzati dal fegato. È una molecola grande, che non supera la membrana cellulare e la barriera ematoencefalica per cui, pur riducendo marcatamente la concentrazione del MTX sierico, non ne inibisce l'effetto antineoplastico intracellulare. Poiché degrada anche l'acido folinico non può essere utilizzato contemporaneamente ad esso nella terapia di "salvataggio".

Si tratta quindi di un farmaco che non può essere utilizzato per trattare le complicanze tossiche del MTX a livello intracellulare, ma solo per consentirne l'eliminazione, in particolare in caso di insufficienza renale.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

EMA ha valutato efficacia e sicurezza di glucarpidase nel novembre 2021 utilizzando i dati di 4 studi in aperto (PR001-CLN-001, PR001-CLN-002, PR001-CLN-003, PR001-CLN-006) effettuati tra la seconda metà degli anni '90 e la prima metà degli anni 2000. In questi studi il farmaco era somministrato a pazienti con ritardata eliminazione del MTX legata ad insufficienza renale. In questi studi molti dei pazienti arruolati condividevano caratteristiche cliniche simili e la determinazione dei livelli sierici di MTX veniva effettuata in HPLC in un unico laboratorio centrale. GCP è stato somministrato per via endovenosa in infusione rapida (5 minuti) alla dose di 50 U/Kg. Era consentita, a giudizio dello sperimentatore, una seconda analoga infusione se dopo 24 ore

dalla precedente la concentrazione sierica di MTX (mediante test locale) risultava > di 0,1 µmol/L. Considerata l'interazione era proibito somministrare l'acido folinico nella 4 ore precedenti e nelle 2 successive alla somministrazione di GCP. L'obiettivo primario per tutti gli studi era la riduzione dei livelli circolanti di MTX ≤1 µmol/L dopo la prima dose del farmaco in studio.

Complessivamente, nei quattro studi 572 pazienti hanno ricevuto almeno 1 dose di GCP e di questi solo per 169 pazienti che hanno avuto una valutazione centralizzata del livello circolante di MTX era prevista l'analisi dei risultati. Nello specifico di questi 169 pazienti 24 (sui 44 arruolati) provenivano dallo studio PR001-CLN-001, 84 (sui 262 arruolati) dallo studio PR001-CLN-002, 30 (sui 82 arruolati) dallo studio PR001-CLN-003 e 27 (su 184 arruolati) dallo studio PR001-CLN-001.

Risultati (popolazione con misurazione dei livelli sierici di MTX centralizzata, n=169)

La dose media assunta di MTX dai 169 pazienti era di 6,95 (±4,67) g/m², con una mediana di 5 g/m² (range 0,40-20,0 g/m²); la durata media di infusione era di 12,2 (±10,12) ore con una mediana di 4,3 ore (range 1-37 ore). In questa popolazione il livello sierico mediano di creatinina (post MTX e pre-GCP) era di 2,65 mg/dL (range 0,68-10,20 mg/dL), il 22,4% dei pazienti aveva una clearance della creatinina ≥ 60 mL/min, il 42,2% ≥30 e <60 ml/min; il 31,3% ≥ 15 e < 30 ml/min ed infine il 4,1% < 15 ml/min. Il livello mediano di MTX sierico pre-GCP era 11,68 (range 0,03-849,10) µmol/L.

Livelli circolanti di MTX ≤1 µmol/L in tutti i campioni dopo la prima dose di GCP (esito primario) sono stati ottenuti dal 61,5% dei pazienti (IC95% da 54,0% a 68,5%); il tempo mediano per raggiungere tale obiettivo è risultato essere di 15 minuti.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza (valutato su 489 pz) si premette che la maggior parte degli eventi registrati dopo la somministrazione di GCP erano ascrivibili alla tossicità del MTX: stomatite, nausea (ognuno in circa il 26% dei paz), vomito (25%), diarrea (16%), incremento della creatinina (10%). L'unico evento avverso non inquadrabile in tale contesto era la comparsa di ipertensione arteriosa (6,5%, 32/489 paz).

In conclusione, nel 60% circa dei pazienti sottoposti a chemioterapia con alte dosi di MTX (> 100 mg/m²) e con ridotta eliminazione per insufficienza renale, glucarpidase ha mostrato di essere in grado di portare rapidamente (mediana 15 min) i livelli sierici tossici di MTX a valori accettabili (≤1 µmol/L).

Va ribadito che il farmaco non agisce sulla tossicità sistemica, antagonizzata invece dall'acido folinico.

3.1. Proroga dell'entrata in vigore delle modalità prescrittive dei farmaci oggetto della Nota 101

La Segreteria Scientifica informa la Commissione Regionale del Farmaco della decisione di AIFA di prorogare ulteriormente i termini per la piena entrata in vigore della Nota AIFA 101 al 9 aprile 2024 (Determina DG AIFA n. 1/2024 del 02.01.2024, G.U. n. 5 del 08.01.2024).

Di conseguenza rimangono in vigore fino a tale data le attuali modalità di prescrizione di NAO ed AVK per le indicazioni terapeutiche oggetto della Nota.

3.2 Midazolam transmucosale orale per il trattamento di crisi convulsive acute prolungate, in bambini e adolescenti (da 3 mesi a < 18 anni).

DECISIONE DELLA CRF

Con le Determinazioni n. 507/2023 del 19 dicembre 2023 e 762/2023 del 18 dicembre 2023 (GU n. 9 del 12 gennaio 2024) AIFA ha:

- **abolito la Nota AIFA 93;**
- **definito il nuovo Piano terapeutico cartaceo per la prescrizione del midazolam oromucosale (Buccolam®) in regime SSN per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate, sia nell'ambito delle indicazioni previste in RCP che delle indicazioni rimborsate sulla base della Legge 648/96;**
- **rinegoziato il prezzo di cessione al SSN del farmaco.**

Buccolam® è, pertanto, classificato in classe A RRL ed ai fini della prescrizione a carico SSN è prevista la compilazione del Piano terapeutico cartaceo AIFA da parte di medici specialisti in neuropsichiatria infantile, neurologia e pediatria che operano in regime SSN.

La CRF tenuto conto:

- delle indicazioni approvate del farmaco;
- di quanto previsto nell’RCP ai punti 04.1 Indicazioni terapeutiche, 04.2 Posologia e modo di somministrazione e 04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego con particolare riferimento al fatto che:
 - I. è previsto l’utilizzo “solo da genitori/persone che prestano assistenza in pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia”,
 - II. “per i bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi il trattamento deve essere eseguito in contesto ospedaliero, in cui sia possibile il monitoraggio e siano disponibili presidi per la rianimazione”,
 - III. “chi presta assistenza al paziente deve somministrare solo una singola dose di midazolam, se la crisi non cessa entro 10 minuti dalla somministrazione di midazolam, deve essere richiesta assistenza medica d'emergenza e la siringa vuota deve essere consegnata all'operatore sanitario, per fornire informazioni sulla dose ricevuta dal paziente”,
 - V. “quando le crisi si ripresentano dopo una risposta iniziale, una seconda dose o una dose ripetuta non deve essere somministrata senza consultare prima il medico”
- del fatto che la specialità Buccolam® è disponibile in confezioni che, indipendentemente dal dosaggio, contengono 4 siringhe monodose;
- del fatto che il Piano terapeutico definito da AIFA presenta una durata temporale massima di 12 mesi, mentre non è indicato alcun limite alle confezioni da dispensare

e considerata la necessità di assicurare un uso appropriato e sicuro del farmaco, la CRF, nel recepire le modifiche sopra riportate alla rimborsabilità di midazolam oromucosale, ritiene che la sua erogazione debba avvenire mediante la distribuzione diretta da parte delle Aziende sanitarie.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 27 maggio 2024