



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 18 maggio 2023 ore 14:30 – 18:45

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. Carlo Descovich, Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo, Dott. Marco Fusconi, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Alessandra Sforza, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Prof. Pierluigi Viale.

Il Dott. Giuseppe Longo ha partecipato fino alle 17.15, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17.53, il Dott. Giovanni Pinelli fino alle 17.47.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Hanno partecipato in qualità di uditori: il Dott. Andrea Marchi, la Dott.ssa Elisa Sangiorgi, la Dott.ssa Ester Sapigni e la Dott.ssa Marta Morotti.

Ha, inoltre, partecipato alla riunione il Dott. Matteo Volta in qualità di Referente regionale per le malattie rare.

1.1. Aggiornamento del Regolamento della Commissione Regionale del Farmaco

Il Coordinatore, con il supporto dell'esperto in materia giuridica della Commissione Regionale del Farmaco, condivide la prima bozza dell'aggiornamento del Regolamento della CRF.

In particolare, le modifiche proposte riguardano il capitolo 1. Organizzazione.

La CRF le approva e concorda di proseguire ad aggiornare il Regolamento nelle successive riunioni.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

PERTUZUMAB E TRASTUZUMAB FORMULAZIONE SOTTOCUTANEA PER IL CARCINOMA MAMMARIO HER2+

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova formulazione sottocutanea a dose fissa di pertuzumab in associazione a trastuzumab nelle due indicazioni rimborsate dal SSN:

- **setting adiuvante:** in associazione con chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva;
- **setting avanzato/metastatico:** in associazione con docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

La combinazione sottocutanea di pertuzumab+trastuzumab è classificata in classe H OSP. Relativamente all'indicazione nel setting adiuvante, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. La prescrizione nel setting avanzato/metastatico non è soggetta alla compilazione della scheda di registro AIFA.

La CRF, dopo aver preso in considerazione il parere del GReFO e aver valutato l'impatto sulle risorse derivante dall'uso della nuova combinazione rispetto agli stessi principi attivi somministrati per via endovenosa e singolarmente già disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova formulazione di pertuzumab+trastuzumab s.c. con la seguente limitazione di utilizzo:

- **Relativamente all'uso nell'ambito di strutture ospedaliere, in pazienti NON sottoposti a chemioterapia concomitante, la CRF propone:**
una soglia massima di utilizzo della combinazione per via sottocute, in percentuale pari al 20% sul totale dei pazienti in trattamento con pertuzumab+trastuzumab (considerando il totale delle somministrazioni per via sottocutanea ed endovenosa).
Tale soglia potrebbe essere aumentata dal 20% al 30% sul totale dei pazienti, se la prescrizione avviene nell'ambito di strutture che operano in prossimità (con percorsi di territorialità attivati, es. case di comunità con dimostrazione dell'erogazione avvenuta in tale sede).

Infine, la CRF e il gruppo GReFO concordano sull'opportunità di riconsiderare tale decisione al momento della disponibilità di pertuzumab biosimilare.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La registrazione della nuova formulazione a dose fissa di pertuzumab in associazione a trastuzumab per via sottocutanea è basata principalmente sui dati derivanti dallo studio FeDeriCa. È uno studio multicentrico, di fase 3, randomizzato in aperto, di non inferiorità su esiti di farmacocinetica (PK) e di efficacia e sicurezza della formulazione sottocutanea a dose fissa di pertuzumab e trastuzumab rispetto alle formulazioni endovenose dei due farmaci usati separatamente, in pazienti con carcinoma mammario, in stadio precoce, HER2-positivo nel setting neo-adiuvante.

Sono state incluse 500 pazienti con carcinoma mammario precoce HER2-positivo operabili, in stadio localmente avanzato o infiammatorio in stadio II-IIIC, con un tumore primario di oltre 2 cm di diametro, o malattia nodale positiva. Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere **iniezioni sottocutanee** di pertuzumab (dose di carico di 1200 mg, seguita dalla dose di mantenimento 600 mg) e trastuzumab (dose di 600 mg) ogni 3 settimane in associazione a chemioterapia neoadiuvante oppure **infusioni endovenose** di pertuzumab (dose di carico 840 mg seguita dalla dose di mantenimento di 420 mg) e trastuzumab (dose di carico 8 mg/kg, seguita da dose di mantenimento di 6 mg/kg) in associazione a chemioterapia neoadiuvante. La randomizzazione prevedeva una stratificazione per stato dei recettori ormonali, stadio clinico della malattia e regime chemioterapico associato.

Lo studio ha dimostrato la non inferiorità della formulazione sottocutanea di pertuzumab rispetto a quella endovenosa riguardo l'esito primario: concentrazione sierica a valle (C_{trough}) di *pertuzumab* al ciclo 7 (pre-dose Ciclo 8).

Il rapporto tra le medie geometriche (GMR) di C_{trough} sierica al ciclo 7 di pertuzumab sc vs pertuzumab ev è risultato di 1,22 (90% CI 1,14–1,31) (il margine di non inferiorità accettato era di 0,8).

Anche il rapporto tra le medie geometriche di C_{trough} sierica (GMR) al ciclo 7 di *trastuzumab* formulazione s.c. vs trastuzumab e.v. è risultato non inferiore (GMR: 1,33; 90%CI: 1,24–1,43) (esito secondario).

In termini di efficacia, il tasso di risposta patologica completa non è risultato statisticamente differente fra i due bracci di trattamento, con valori di 59,5% e 59,7% rispettivamente per pertuzumab/trastuzumab in formulazione sottocutanea o endovenosa (Delta: 0,15% 95%CI: -8,67; 8,97).

Il profilo di tossicità delle due formulazioni è risultato sovrapponibile. Fra gli eventi avversi comuni sono stati osservati rispettivamente nei due bracci sc vs ev: alopecia (77% vs 70%), nausea (59% vs 60%) diarrea (58% vs 55%), anemia (34% vs 41%); fra gli eventi avversi comuni, di grado 3-4, neutropenia (14% vs 13%); ridotta conta dei neutrofili (11% vs 12%); neutropenia febbrile (6% per entrambi i bracci); diarrea (7% vs 5%). Rispetto agli eventi avversi gravi correlati alla terapia anti HER2 sono stati osservati: scompenso cardiaco (1% in entrambi i bracci), reazioni al sito di infusione (1% solo nel gruppo ev). È stato registrato un evento fatale per ciascun gruppo di trattamento; tali eventi non sono stati considerati correlati al trattamento.

2.2. Filgotinib: estensione delle indicazioni al trattamento della Colite Ulcerosa

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole:

- all'inclusione in PTR dell'estensione delle indicazioni di filgotinib e tofacitinib per il *“trattamento della colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un medicinale biologico”*. I farmaci sono rimborsati in classe H RNRL, possono essere prescritti da centri ospedalieri o da specialisti (reumatologo, gastroenterologo internista) con scheda cartacea secondo i criteri di rimborsabilità e sicurezza definiti da AIFA (GU 99 del 28 aprile 2023);
- all'aggiornamento del Doc. PTR n. 306 *“Trattamento farmacologico della Rettocolite Ulcerosa”* per quanto riguarda la Raccomandazione n. 4 relativa ai criteri di scelta fra i biologici disponibili e la Raccomandazione n 5 relativa al posto in terapia dei farmaci JAK inibitori.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il GdL sui farmaci biologici per il trattamento della Colite Ulcerosa ha aggiornato la seguente Raccomandazione secondo il criterio di costo -opportunità.

Quesito 4

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?
Quali i criteri di scelta fra i biologici disponibili?
Quali i dati di sicurezza per i farmaci biologici?**

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro concorda che **nei pazienti con CU di grado moderato-grave il ricorso a un biologico deve essere considerato**, in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:**

- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale/endovenosa.
- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio benefico/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina.

Dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro ritiene che **adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustekinumab siano efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della CU di grado moderato-grave.**

Rispetto alla definizione del loro posto in terapia, **esprime le seguenti considerazioni:**

- la maggior parte degli studi sono verso placebo;
- è presente un unico studio di confronto "testa a testa" fra vedolizumab EV e adalimumab SC;
- non sono presenti studi di confronto diretto fra VDZ e INF per entrambe le vie di somministrazione;
- solo infliximab EV ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella CU grave
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;

e formula le seguenti raccomandazioni:

- ♦ **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) **dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa** l'uso di infliximab EV (originatore o biosimilare) deve sempre essere considerato;
- ♦ **nei pazienti con CU moderata** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), poiché le evidenze disponibili non consentono di definire il posto in terapia di **ADA, GOL, INF, VDZ e UST**, la scelta del primo trattamento con biologico dovrebbe avvenire **caso per caso** sulla base dei seguenti elementi clinici:
 - valutazione attenta del grado di attività della malattia;
 - disponibilità di dati solidi di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo;
 - presenza di controindicazioni/intolleranza ai diversi farmaci;
 - presenza di patologie associate (vedi descrizione nel testo);
 - tubercolosi latente in profilassi antitubercolare.
- ♦ le formulazioni di infliximab e vedolizumab per somministrazione sottocutanea possono essere considerate nei pazienti con risposta clinica stabile dopo l'infusione di almeno due dosi per via endovenosa.

Il GdL ritiene che avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti TNF α , inibitori delle integrine e delle interleuchine) **e all'interno di ogni singola classe** nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Particolare cautela deve essere adottata nell'uso della terapia con farmaci biologici (compreso vedolizumab) nel paziente di età molto avanzata e/o patologie associate, alla luce del rischio di infezioni gravi.

Il GdL sui farmaci biologici per il trattamento della Colite Ulcerosa ha condiviso la seguente Raccomandazione

RACCOMANDAZIONE

Quesito 5

**Qual è il posto in terapia degli inibitori della JANUS KINASI (JAKi)?
Quali i dati di sicurezza?**

Il Gruppo di Lavoro dopo un'analisi della letteratura disponibile è concorde nel ritenere che:

- **fra i JAKi (filgotinib e tofacitinib)** disponibili, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro, nei pazienti con CU attiva;
- sulla base dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (vedi scheda di prescrizione cartacea) il ricorso a filgotinib o tofacitinib deve essere considerato **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), **in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), dopo il **fallimento* di almeno 1 anti TNF α e in presenza di almeno una delle seguenti condizioni cliniche:**
 - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
 - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può comunque prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, **filgotinib e tofacitinib nei pazienti adulti che presentano i seguenti fattori di rischio pubblicati da EMA:**

- età ≥ 65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, **solo** al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (terapia convenzionale, anti-TNF α , inibitori delle interleuchine, inibitore delle integrine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **anche nell'ambito di questa classe**, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

2.3. Ravulizumab: estensione delle indicazioni al trattamento della sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR della estensione di indicazioni di ravulizumab al "trattamento di pazienti con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) che sono naïve agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab".

Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione da parte dei Centri che sono già stati individuati dalla Regione Emilia-Romagna per la diagnosi, trattamento e follow up delle sindromi emolitico uremiche deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa) è una malattia rara [incidenza stimata: 0,8/1.000.000; prevalenza stimata: 10/1.000.000, sia in Europa, che in particolare in Italia (Ardissino et al. 2016)], si manifesta con anemia emolitica, trombocitopenia, danno renale acuto e complicanze extra-renali (dal 20% al 48% circa dei pazienti presenta segni e sintomi di danno agli organi extra-renali, inclusi enzimi epatici o pancreatici elevati, pericardite, emorragia intra-alveolare, convulsioni, coscienza alterata e deficit neurologici focali).

La causa predominante alla base della SEUa è la "disregolazione" della via alternativa del complemento, con conseguente attivazione incontrollata della cascata del complemento che causa infiammazione, attivazione e danno endoteliale e uno stato protrombotico/procoagulante, alla base della microangiopatia trombotica sistemica associata alla malattia. La disfunzione multiorgano comporta una prognosi infausta. E' pertanto importante riconoscere e trattare precocemente la SEUa.

Sono identificate le seguenti forme di SEUa:

- Idiopatica
- Mediata dalla coagulazione (DGKe, THBD)
- Associata a polmonite pneumococcica
- Secondaria a neoplasie, terapie farmacologiche, post trapianto di midollo, auto-immune, infezioni, vaccinazioni
- Secondaria a dismetabolismo della cobalamina (MMA)

Mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine del complemento sono identificate nel 50-60% dei pazienti con SEUa, sebbene non sia richiesta l'evidenza di un'anomalia genetica per la diagnosi.

Prima della disponibilità degli inibitori del complemento (il capostipite eculizumab è disponibile dal 2008), il trattamento della SEUa era limitato alla terapia con plasma, per la capacità di correggere i parametri ematici, senza tuttavia avere un effetto favorevole sulla disregolazione del complemento né sulla microangiopatia trombotica, tanto che alla fine degli anni '90, a 5 anni dalla diagnosi solo il 20% dei pazienti era in vita e il 50% dei sopravvissuti (adulti) era in dialisi cronica; la percentuale di recidive di SEU anche dopo trapianto renale era pari all'80% circa.

Ravulizumab è, un anticorpo monoclonale IgG2/4k, ottenuto introducendo 4 mutazioni uniche nella catena pesante di eculizumab con conseguente aumento dell'emivita anticorpale, consentendo la somministrazione (nella fase di mantenimento) una volta ogni 8 settimane.

Il meccanismo condiviso di entrambi gli anticorpi consiste nel legame specifico con la proteina C5 del complemento, che ne inibisce il clivaggio a C5a (anafilotossina proinfiammatoria) e a C5b [subunità che avvia il complesso terminale del complemento (C5b-9)]. Viene così inibita la formazione del complesso C5b-9 sulla membrana dell'eritrocita, la lisi cellulare con necrosi, il rilascio del contenuto intra-cellulare nell'interstizio e la flogosi.

Poiché ravulizumab ed eculizumab agiscono a valle nella cascata, vengono mantenute le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

Secondo quanto riportato nei rispettivi RCP, rispetto alla durata della terapia nella SEUa:

- il trattamento con **ravulizumab** per risolvere le manifestazioni di microangiopatia trombotica (MT) deve avere una durata minima di 6 mesi, oltre la quale la durata del trattamento deve essere considerata singolarmente per ogni paziente. I pazienti che presentano un rischio più elevato di recidiva di MT, sulla base del giudizio clinico, possono necessitare di una terapia cronica;
- il trattamento con **eculizumab** é raccomandato per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione non sia clinicamente indicata.

A questo proposito va osservato che si stanno accumulando numerose evidenze a supporto della sospensione o comunque di una rimodulazione degli intervalli fra le dosi di eculizumab nei pazienti in remissione stabile e a basso rischio di recidiva, mantenendo un monitoraggio stretto del paziente. Tale approccio deve, tuttavia, essere considerato attualmente off label.

Complessivamente, sulla base delle rispettive posologie riportate in RCP, il costo attuale di un trattamento con ravulizumab è inferiore a quello di eculizumab, sia per quanto riguarda la SEUa che per quanto riguarda l'EPN. I costi della terapia con i due farmaci andranno rivalutati dopo la rinegoziazione del prezzo che seguirà la perdita del brevetto e la disponibilità del biosimilare di eculizumab e/o a seguito ad es. dell'approvazione di nuove indicazioni terapeutiche.

Per quanto riguarda la copertura brevettuale di eculizumab per le due indicazioni ematologiche, questa è già scaduta per l'indicazione nel trattamento dell'EPN, mentre per il trattamento della SEUa scadrà nel 2029.

Attualmente risulta autorizzato mediante procedura centralizzata EMA un primo biosimilare di eculizumab (Bekemv® Ditta Amgen, 19.04.2023) ed il CHMP ha espresso un parere positivo per un secondo biosimilare (Epysqli® Ditta Samsung Bioepis, parere del 30.03.2023). Bekemv® è in negoziazione da parte di AIFA.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione di EMA dell'estensione di indicazioni di ravulizumab al trattamento della SEUa si è basata principalmente sui risultati di 2 studi di fase III in aperto a braccio singolo, condotti con l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di ravulizumab nel trattamento di questa malattia:

- lo **studio ALXN1210-aHUS-311**, condotto in pazienti adolescenti ed adulti¹ con peso ≥ 40 kg con diagnosi di SEUa, naïve al trattamento con inibitori del complemento e con evidenza di microangiopatia trombotica (TMA) [Rondeau E et al. *Kidney International* 2020];
- lo **studio ALXN1210-aHUS-312**, che prevedeva 2 coorti:
 - **Coorte 1:** ha incluso pazienti di età < 18 anni e peso ≥ 5 kg con diagnosi di SEUa, naïve al trattamento con inibitori del complemento e con evidenza di TMA;
 - **Coorte 2:** ha incluso pazienti con età compresa tra 12 e < 18 anni con diagnosi di SEUa documentata, in switch da eculizumab [Tanaka K et al. *Pediatric Nephrology* 2021].

Lo **studio 311** ha arruolato 58 pazienti adulti, di cui 56 valutati ai fini dell'efficacia². Il 57% dei pazienti aveva un'età compresa tra 30 e 50 anni; il 14% aveva subito un trapianto di rene prima dell'ingresso in studio, il 14% aveva una diagnosi di SEUa postpartum, il 71,4% era in stadio CKD 5 al momento dell'arruolamento, il 52% aveva effettuato la dialisi nei 5 giorni precedenti la dose di carico di ravulizumab. I livelli mediani di Hb erano pari a 8,5 g/dL.

I pazienti hanno ricevuto ravulizumab (RAVU) per via ev alla dose di carico il giorno 1, e successivamente alla dose di mantenimento il giorno 15 e poi ogni 8 settimane se il peso era ≥ 20 kg, ogni 4 settimane se il peso era < 20 kg.

Lo studio aveva una durata di 26 settimane (183 giorni).

¹ in pratica lo studio ha arruolato solo pazienti adulti

² In 2 pazienti con presunta SEUa, la diagnosi non è poi stata confermata, ma è stata posta diagnosi di SEU secondaria a infezione da *E. coli* produttrice di tossina Shiga. I 2 pazienti hanno ricevuto solo la 1° dose di ravulizumab.

L'esito primario, valutato alla 26° settimana (183giorni) era rappresentato dalla percentuale di pazienti in risposta TMA completa³.

Tra gli esiti secondari principali sono stati valutati: la variazione dell'eGFR e lo stadio CKD; la variazione dei parametri ematologici vs baseline e la percentuale di pazienti che aumentavano i livelli di Hb di almeno 2g/dL. Attualmente risulta pubblicata un'analisi ad interim ad un follow up mediano di 76,7 settimane (range: 0,6–118,3) dello studio di estensione dello studio 311 che è in corso, con una durata prevista di 4,5 anni (234,7 settimane) [Barbour T et al. Kidney Int Rep 2021].

Risultati principali:

Percentuale di pazienti in risposta TMA completa a 26 settimane (esito primario): è stata pari al 53,6% (30/56 pazienti).

Dei rimanenti pazienti: 7/56 non hanno risposto, 11/56 hanno avuto sia la normalizzazione della conta piastrinica che dei livelli di LDH, 3/56 solo della conta piastrinica e 2/56 solo dei livelli di LDH. Tre pazienti hanno avuto esclusivamente un miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale.

Esiti secondari:

Variatione mediana dell'eGFR a 26 settimane: è risultata pari a +29,0 ml/min/1,73 m² (range: da -13 a +108).

Variatione dello stadio CKD a 26 settimane: dei 47 pazienti per cui era disponibile al baseline lo stadio CKD, 32 hanno avuto un miglioramento dello stadio CKD vs baseline, per 13 è rimasto invariato e 2 hanno avuto un peggioramento.

Il 58,6% (17/29) dei pazienti che erano in dialisi al baseline ha interrotto la dialisi in una mediana di 30 giorni; dei 27 pazienti non in dialisi al baseline 21 hanno mantenuto quella condizione al giorno 183.

Variatione mediana dei livelli di Hb a 26 settimane: è stata pari a +3,5 g/dL (range: da -0,9 g/dL a +6,9 g/dL); il 71,4% dei pazienti ha ottenuto un incremento ≥ 2 g/dL.

Lo studio di **estensione** dello studio 311 ha arruolato 49 dei 56 pazienti valutati per l'efficacia.

Di questi, 8 hanno interrotto il trattamento in via definitiva durante l'estensione (di cui 6 in remissione TMA completa all'interruzione). All'analisi ad interim a 76,7 settimane tutti i parametri valutati (risposta ematologica, risposta TMA completa, valori dell'eGFR, livelli di Hb) risultavano stabili con la prosecuzione del trattamento.

Studio 311. Eventi avversi: durante le prime 26 settimane nei 58 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco (safety set) si sono osservati 4 decessi, considerati non correlati al trattamento: 2 secondari a shock settico, e 1 per emorragia cerebrale, 1 per trombosi arteriosa cerebrale, questo paziente aveva un test STEC positivo per tossina Shiga.

All'analisi ad interim dello studio di estensione il 34,5% dei pazienti aveva segnalato eventi avversi che sono stati considerati correlati al trattamento; in particolare i principali sono stati: cefalea (22/58, 38% dei pazienti), diarrea (19/58, 33%) e vomito (18/58, 31%). Sono stati, inoltre, segnalati i seguenti eventi avversi classificati come "gravi": ipertensione (3/58, 5,2%) e polmonite (3/58, 5,2%); non vi sono stati ulteriori decessi durante l'estensione.

³ **Risposta TMA completa** = normalizzazione dei parametri ematologici [conta piastrinica e lattato deidrogenasi (LDH)] e miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale.

Nello **studio 312**:

- la **coorte 1** ha incluso 16 pazienti con età < 18anni, di cui 14 valutati ai fini dell'efficacia. Ai fini dell'inclusione i pazienti dovevano avere un'età < 18 anni ed un peso ≥ 5 kg, una diagnosi di SEUa, essere naïve al trattamento con inibitori del complemento e presentare i segni e i sintomi di TMA. Rispetto a questa coorte non è ad oggi ancora disponibile la pubblicazione dei risultati; tuttavia, i risultati sono descritti nell'EPAR sulla base del quale RAVU è stato autorizzato per il trattamento della SEUa⁴.

In particolare, rispetto alla popolazione arruolata: la maggior parte dei bambini aveva un'età compresa tra 2 e 6 anni (50%) e tra 6 e 12 anni (28%); uno era stato trapiantato di rene e 6/16 avevano necessità di dialisi al baseline. Al termine delle 26 settimane di osservazione, il 71% (10/14) era in risposta TMA completa³, 1 bambino non aveva risposto, 2 avevano avuto una normalizzazione della conta piastrinica e dei livelli di LDH ed 1 un miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale.

- la **coorte 2** [Tanaka K et al 2021] ha incluso 10 pazienti con età compresa tra 12 e <18 anni, diagnosi di SEUa documentata, che sono stati sottoposti a **switch** da eculizumab a RAVU. Ai fini dell'inclusione i pazienti dovevano essere in terapia con eculizumab da almeno 90 giorni per la SEUa ed essere responder al trattamento⁵ Il periodo di osservazione per la coorte 2 è durato 26 settimane al completamento delle quali era possibile l'arruolamento nell'estensione per un periodo di osservazione di ulteriori 4,5 anni. Il report pubblicato si riferisce esclusivamente alle prime 59 settimane dello studio di estensione.

Per quanto riguarda le caratteristiche della popolazione arruolata, la maggior parte dei pazienti era rappresentata da adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (70%), con un peso medio di 48 kg; 1 paziente aveva subito un trapianto di rene a causa della SEUa.

I principali esiti valutati nella coorte 2 comprendevano: ricorso alla dialisi; variazione eGFR e stadio CKD, variazione parametri ematologici (piastrine, LDH, Hb):

- **funzione renale**: si è mantenuta stabile nel tempo;
- **ricorso alla dialisi**: nessun paziente era in dialisi al baseline e nessuno ha richiesto la dialisi durante il periodo di osservazione dello studio;
- **parametri ematologici (conta piastrinica, livelli di lattato deidrogenasi, livelli di Hb)**: si sono mantenuti stabili nel tempo.

Gli eventi avversi considerati correlati al trattamento (dispepsia e dolori muscoloscheletrici) hanno riguardato 2/10 (20,0%) pazienti, entrambi sono stati osservati il giorno 1 della somministrazione di RAVU e si sono risolti spontaneamente.

2.4. Anifrolumab come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES)

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 anifrolumab *“Come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard”*. Il farmaco è rimborsato SSN in classe H OSP, è prescrivibile con compilazione di un registro web-based in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU n. 76 del 30 marzo 2023).

La CRF, inoltre, chiede al GdL regionale sui farmaci biologici in reumatologia di definire il posto in terapia di anifrolumab rispetto a belimumab già presente in PTR.

⁴ Ultomiris. Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004954/II/0002. EMA/280465/2020, 30 April 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁵ Erano definiti responder i pazienti che presentavano parametri TMA stabili allo screening. In particolare, i livelli di lattato deidrogenasi dovevano essere < 1,5 × ULN, la conta piastrinica $\geq 150.000/\mu\text{L}$, e l'eGFR > 30 ml/min/1,73 m².

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune non organo specifica ad eziologia poco conosciuta e multifattoriale (predisposizione genetica, stimoli ambientali che alterano la risposta immunitaria con comparsa di auto anticorpi, infiammazione cronica).

È una malattia invalidante e la sua diagnosi è spesso tardiva. La presenza di febbre/febbricola, malessere generale, artralgia, mialgia, affaticamento, possono limitare lo svolgimento delle attività quotidiane in un terzo dei pazienti. È caratterizzata dalla produzione di un'ampia gamma di autoanticorpi e immunocomplessi responsabili del danno a vari organi e tessuti. Ha un'incidenza maggiore nel sesso femminile; è più frequente ed aggressiva negli afroamericani, ispanici, asiatici rispetto ai caucasici.

Le più comuni manifestazioni cliniche e di laboratorio sono: quelle muscolo-scheletriche (95%) seguite da quelle cutanee (85%) ed ematologiche (anemia, leucopenia, linfocitopenia, piastrinopenia); il coinvolgimento renale è variabile (dal 5 al 75%) principalmente rappresentato dalla glomerulonefrite lupica che può condurre ad insufficienza renale. Altre manifestazioni meno comuni sono quelle cardiache (aterosclerosi precoce e rischio CV aumentato), neurologiche e polmonari.

Il decorso della malattia può essere: cronico, recidivante-remittente (fasi alterne di attività e remissione della malattia), quiescente, con esacerbazioni (flare).

I principali farmaci utilizzati nel LES come terapia iniziale sono gli antimalarici (cloroquina o idroxicloroquina) spesso associati ai corticosteroidi e ai FANS come sintomatici e nelle forme più gravi o non adeguatamente controllate dalla terapia di base, è possibile associare un immunosoppressore (azatioprina, MTX, ciclofosfamide) oppure ciclosporina A (L.648/96), micofenolato (L.648/96) oppure talidomide, leflunomide, IG vena, rituximab; l'uso di questi ultimi è considerato off-label. In caso di mancato controllo e/o progressione della malattia, solitamente si rende necessario un aumento delle dosi di corticosteroidi o l'aggiunta di farmaci citotossici e immunodepressori e ciò espone il paziente a numerosi effetti collaterali e al rischio di complicanze. Nonostante la terapia standard circa il 50% dei pazienti presenta una malattia cronicamente attiva, recidivante-remittente o con esacerbazioni.

L'attivazione del sistema dell'IFN I, mediato dai recettori IFN- $\alpha/\beta/\omega$ (IFNAR), che danno origine alla trascrizione di geni stimolati dagli interferoni (*IFN gene signature*) gioca un ruolo patogenetico fondamentale nel LES.

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale IgG/K completamente umano che si lega ai recettori IFNAR impedendo il "cell signalling" da parte di tutti gli IFN di tipo I. È commercializzato in flaconi da 2 ml (150 mg/ml) di concentrato per soluzione per infusione EV. Lo schema posologico prevede la somministrazione EV di 300 mg ogni 4 settimane.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Gli studi considerati da EMA per l'autorizzazione di anfrolumab sono:

- Studio TULIP-1, si tratta di un RCT di fase III multicentrico in doppio cieco a gruppi paralleli che ha valutato efficacia e sicurezza di due posologie di anfrolumab (150 mg e 300 mg ev ogni 4 settimane) in soggetti adulti con LES ad attività moderata-grave e risposta inadeguata a terapia standard (*Furie LA Lancet 2019*);
- Studio TULIP-2 è un RCT di fase III multicentrico in doppio cieco a gruppi paralleli che ha valutato efficacia e sicurezza di anfrolumab 300 mg ev ogni 4 settimane in soggetti adulti con LES ad attività moderata-grave e risposta inadeguata a terapia standard (*Morand EF NEJM 2020*)

Lo studio di estensione in doppio cieco controllato con placebo a 3 anni dei pazienti degli studi TULIP-1 e TULIP-2 era ancora in corso al momento della valutazione da parte dell'Agenzia regolatoria.

2.5. Danaparoid come antitrombotico nei pazienti con anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

La discussione è stata rimandata per mancanza di tempo. La CRF ha concordato di riprogrammare l'argomento prossimamente.

ESTENSIONI DI INDICAZIONE ALL'AMBITO PEDIATRICO DI FARMACI GIA' PRESENTI IN PTR:

Per quanto riguarda le estensioni alla fascia pediatrica di farmaci/indicazioni già presenti in Prontuario, il Regolamento della CRF prevede che la Segreteria effettui un'istruttoria e proponga in seduta i risultati dell'istruttoria stessa, portando alla discussione solo le eventuali criticità.

Sulla base di tale modalità sono state valutati i punti 2.6 e 2.7 dell'ordine del giorno con l'esito di seguito riportato:

2.6. Lurasidone: estensione di indicazioni al trattamento della schizofrenia a partire dai 13 anni di età**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, considerata l'istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di lurasidone al trattamento della schizofrenia a partire dai 13 anni di età.

Il farmaco è classificato in classe A RR PHT. Ai fini della prescrizione in ambito pediatrico AIFA ha definito un Piano terapeutico cartaceo e individuato quali prescrittori i Centri identificati dalle Regioni o gli specialisti in psichiatria e neuropsichiatria infantile (GU n. 21 del 26.01.2023).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Un numero limitato di antipsicotici di 2° generazione è utilizzabile per il trattamento della schizofrenia in ambito pediatrico, sulla base delle indicazioni approvate o in virtù dell'inclusione nell'Allegato P8 «farmaci con evidenza scientifica a supporto dell'uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate» della L.648/96 (si veda la Tabella 1 per i particolari).

Lurasidone rappresenta, pertanto, un'ulteriore opzione disponibile per tale impiego, somministrabile per via orale.

Tabella 1. Antipsicotici «di 2° generazione» orali con indicazione nel trattamento della schizofrenia in ambito pediatrico

Classe terapeutica	Principio attivo	Uso pediatrico
N05AL - benzamidi	amisulpride	RCP: Non raccomandato dalla pubertà all'età adulta; Controindicato nei bambini prepuberi
N05AE – Derivati dell'indolo	Lurasidone	RCP: a partire da 13 anni (GU n. 21 del 26.01.2023)
	Ziprasidone	RCP: no
N05AH - Diazepine, oxazepine e tiazepine	Olanzapina	RCP: non raccomandato; L. 648/96: > 7 anni
	Quetiapina	RCP: non raccomandato; L. 648/96: ≥ 12 anni
	Clozapina (solo pazienti non responder)	RCP: dai 16 anni; L. 648/96: >7 anni
N05AX – Altri antipsicotici	Aripiprazolo	RCP: a partire dai 15 anni (solo os); L. 648/96: a partire dai 13 anni
	Risperidone	RCP: non raccomandato
	Paliperidone	RCP: a partire dai 15 anni (solo os)
	Cariprazina	RCP: no

Le principali prove di efficacia e sicurezza su cui si è basata l'approvazione di EMA dell'estensione pediatrica di lurasidone derivano da:

- un RCT di fase III, short term, che ha arruolato un totale di 326 adolescenti con età 13-17 anni con diagnosi di schizofrenia e riacutizzazione dei sintomi psicotici in corso. Lo studio è durato 6 settimane ed aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità di lurasidone (40 o 80 mg/die) rispetto al placebo nel controllare l'episodio acuto. I pazienti potevano essere ospedalizzati per parte dello studio; la dimissione veniva decisa in base al giudizio clinico tenendo conto della stabilità del quadro clinico e del contesto familiare. La variazione del PANSS total score a 6 settimane rappresentava l'esito primario

di efficacia; la variazione del CGI-S score a 6 settimane l'esito secondario principale [Goldman R et al. J Child Adol Psychopharmacol 2017]

- uno studio long term, durato 104 settimane, che ha arruolato 271 pazienti che avevano completato lo studio short term ed il cui obiettivo era di valutare sicurezza ed efficacia di lurasidone, somministrato a dosi flessibili (20-80 mg SID) per un periodo prolungato [Correll CU et al. CNS Spectrums 2022].

Risultati principali:

Studio short term (6 settimane): la tabella 2 riassume i principali risultati dello studio a breve termine.

Entrambi i dosaggi sono risultati superiori al placebo nel migliorare la sintomatologia correlata alla schizofrenia.

Tabella 2. Principali risultati dello studio short term (in rosso i risultati statisticamente significativi)

Esito primario - Δ PANSS total score a 6 settimane		Δ vs baseline	Δ vs P
Esito secondario principale - Δ CGI-S score a 6 settimane			
PANSS total score medio al baseline: 94	L 40 mg SID n =108	-18,6 ± 1,6	-8,0 ± 2,2 [95% CI n.r.]
	L 80 mg SID n = 106	-18,3 ± 1,6	-7,7 ± 2,2 [95% CI n.r.]
	P n = 112	-10,5 ± 1,6	----
CGI-S score medio al baseline: 4,8-4,9	L 40 mg SID n = 108	-1,0 ± 0,1	-0,5 [95% CI n.r.]
	L 120 mg SID n = 106	-0,9 ± 0,1	-0,4 [95% CI n.r.]
	P n = 112	-0,5 ± 0,1	----

La percentuale di responder⁶, è risultata superiore al placebo con entrambi i dosaggi di lurasidone, con una differenza assoluta rispetto al braccio placebo pari a +18% con il dosaggio di 40 mg (OR 2,28, 95% CI da +1,25 a +4,18) e a +21% con il dosaggio di 80 mg (OR 2,61, 95% CI da +1,42 a +4,82).

Studio long term (104 settimane): gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati cefalea, ansia, nausea, sintomi extrapiramidali. La frequenza è risultata simile, indipendentemente dal trattamento iniziale di assegnazione (lurasidone o placebo) nello studio short term.

In particolare, l'incidenza di eventi avversi extrapiramidali (esclusa l'acatisia) è stata pari al 9,6%. Complessivamente 20/271 pazienti (7,4%) hanno riportato un evento avverso grave.

Le principali ragioni di interruzione dello studio sono state: eventi avversi (11%) e ritiro del consenso (14%).

Il 4% dei pazienti ha interrotto per mancanza di efficacia, il 9% per "altre cause".

Analogamente a quanto osservato nell'adulto, lurasidone ha avuto, anche nella fascia pediatrica, un effetto pressoché neutro sul peso, sui parametri metabolici e sulla prolattinemia.

Per quanto riguarda l'efficacia, con la prosecuzione del trattamento la risposta si è mantenuta stabile.

2.7. Doravirina e doravirina associata a tenofovir/lamivudina: estensione all'uso in ambito pediatrico

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, considerata l'istruttoria predisposta dalla Segreteria scientifica, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di doravirina (monocomponente ed associazione preconstituita con tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina) all'uso nell'ambito della ART per il trattamento di "adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale" alle classi di antiretrovirali incluse nel regime somministrato.

Doravirina e l'associazione preconstituita doravirina/tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina sono classificate in classe H RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialista infettivologo).

⁶ Responder = è definito come paziente che ha avuto una riduzione del PANSS total score di almeno il 20%.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Doravirina appartiene alla classe degli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa). E' stata inserita in PTR, insieme alla sua associazione preconstituita con il backbone tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina (TDF/3TC) con Determina n. 7621 del 06.05.2020.

Nella G.U. n. 76 del 07.03.2023 è stata pubblicata la determina di rinegoziazione del farmaco da parte di AIFA con la quale è stata estesa la rimborsabilità all'età adolescenziale, a partire dai 12 anni e da un peso di almeno 35 kg.

Attualmente quindi, tutti gli NNRTI presenti in PTR presentano indicazioni d'uso in ambito pediatrico/adolescenziale. In particolare:

- Efavirenz è approvato a partire dai 3 mesi e 3,5 kg di peso;
- Nevirapina è approvata per qualunque età;
- Rilpivirina è approvata a partire dai 12 anni, indipendentemente dal peso⁷
- Etravirina è approvata a partire dai 6 anni.

La registrazione mediante procedura centralizzata dell'estensione di indicazioni di doravirina a partire dai 12 anni e 35 kg di peso si è basata principalmente sui risultati di uno studio di fase I/II (studio MK-1439-027) condotto con lo scopo di valutare la farmacocinetica di doravirina negli adolescenti HIV+ rispetto agli adulti (coorte 1, costituita da 9 pazienti) e la sicurezza ed efficacia in termini di soppressione virologica e profilo immunologico della ART con doravirina (DOR) + TDF/3TC (coorte 2, 45 pazienti). Il follow up previsto per la coorte 2 era di 96 settimane. Al momento della valutazione dell'estensione da parte di EMA erano disponibili i dati a 24 e 48 settimane.

In base ai risultati ottenuti:

- Il profilo farmacocinetico di doravirina è risultato sovrapponibile a quello nell'adulto;
- oltre il 90% degli adolescenti trattati con DOR/TDF/3TC era in soppressione virologica a 24 settimane e tale risultato era mantenuto anche a 48 settimane.

3.1. Farmaci per il trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi: il punto rispetto alla presenza in PTR ed al loro utilizzo.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto dei seguenti elementi:

- in PTR sono presenti con indicazione nella disassuefazione dagli oppioidi i principi attivi buprenorfina e metadone;
- non sono presenti in PTR: l'associazione buprenorfina/naloxone transmucosale (disponibile in compresse sublinguali e film sublinguali), il levometadone, per i quali però, da un'analisi dei flussi amministrativi della farmaceutica (AFO) risulta ci siano consumi;
- l'analisi effettuata sui flussi amministrativi indica un'ampia variabilità dei comportamenti prescrittivi nelle diverse province della Regione Emilia-Romagna

decide di:

- approfondire attraverso il Coordinamento delle Segreterie scientifiche delle CF AV le ragioni della variabilità prescrittiva osservata;
- prendere in esame nelle prossime riunioni i farmaci con indicazione nel trattamento delle dipendenze da oppioidi, al fine di valutarne l'inserimento in PTR.

⁷ Solo la formulazione orale; la formulazione i.m. depot è approvata per l'uso nell'adulto.

3.2. Galsulfase: recepimento della modifica del regime di fornitura da RR a OSP

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la modifica da parte di AIFA del regime di fornitura dei medicinali a base di galsulfase da RR a OSP (GU n. 81 del 05.04.2023).

La modifica del regime di fornitura è avvenuta in coerenza con quanto previsto al paragrafo 04.2 Posologia e modo di somministrazione dell'RCP, che riporta che "la somministrazione di galsulfase deve essere eseguita in un'appropriata struttura clinica nella quale siano prontamente disponibili attrezzature per la rianimazione in caso di emergenza".

3.3. Recepimento della nuova Scheda di prescrizione ospedaliera di everolimus per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito l'aggiornamento da parte di AIFA della "Scheda di prescrizione ospedaliera di everolimus per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare" (GU n. 83 del 07.04.2023). La Scheda è stata aggiornata per tenere conto della disponibilità e rimborsabilità SSN di farmaci equivalenti a base di everolimus per tale indicazione.

4.1 Aggiornamento delle Raccomandazioni del GdL sui farmaci biologici in:

- reumatologia (per le indicazioni artrite reumatoide e spondilite anchilosante e spondilo artriti assiali non radiografiche);
- reumatologia e dermatologia (artrite psoriasica);
- dermatologia (psoriasi a placche).

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, in considerazione degli obiettivi assegnati alle Aziende Sanitarie per il 2023, ha espresso parere favorevole all'aggiornamento delle Raccomandazioni definite dai GdL di ambito REUMA- DERMA:

- per la classe dei farmaci JAKi rispetto ai recenti criteri di sicurezza definiti da EMA e di rimborsabilità stabiliti da AIFA e riportati nelle schede cartacee per la prescrizione di questa classe di farmaci in ambito reumatologico recentemente pubblicati (GU 99 del 28 aprile 2023).
- secondo il criterio del costo-opportunità per la scelta fra e all'interno delle classi dei farmaci biologici e degli inibitori della JANUS KINASI (JAKi) (vedi verbale CRF febbraio 2023 punto 2.6)

Doc PTR n. 203: Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide;**Quesito 5**

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

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni approvate e rimborsate SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che gli **anti TNF alfa** (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab e i loro biosimilari), **gli inibitori della interleuchina 6** (sarilumab, tocilizumab) **ed abatacept**, siano i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione.

Sulla base delle seguenti considerazioni:

- per tutti i farmaci soprariportati la maggior parte degli studi sono stati disegnati verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto;
- per tutti, l'associazione con MTX ha dimostrato di aumentarne l'efficacia sulle manifestazioni cliniche, la progressione radiologica e/o la persistenza in terapia;
- i pochi studi di confronto diretto non consentono di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto ad un altro nell'uso prevalente (vedi commento nel testo);
- i farmaci biosimilari si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto al proprio originator, tanto che EMA li ha dichiarati intercambiabili;
- adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;

il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchina 6 e abatacept) **ed all'interno di ogni singola classe**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche **si dovrebbero privilegiare quelli con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente. Il trattamento scelto dovrebbe essere associato, ogniqualvolta clinicamente possibile, a csDMARD (preferenzialmente MTX).

Il GdL, in coerenza con le LG EULAR ed ACR, non esprime raccomandazioni su anakinra considerato il suo uso molto limitato e le modeste prove di efficacia disponibili.

Quesito 6

Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e rimborsate SSN (*vedi Tabella 3*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che fra i **tsDMARDs (baricitinib, filgotinib, tofacitinib e upadacitinib) disponibili**, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro nei pazienti che hanno fallito un csDMARD.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, **baricitinib, filgotinib, upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX e **tofacitinib** in associazione con MTX[§], dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, **solo** al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (csDMARDs, anti-TNFα, IL inibitori, abatacept e rituximab) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, **nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA** e cioè:

- età ≥65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, nei pazienti adulti, potranno essere prescritti a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARDs ed al fallimento* di almeno 1 anti TNFα.

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell'aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell'AR.

Il trattamento scelto dovrebbe essere associato, ogniqualvolta clinicamente possibile a csDMARD (preferenzialmente MTX).

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **anche nell'ambito di questa classe**, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

[§] in monoterapia solo in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Doc PTR n. 277: Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e spondilo artriti assiali non radiografiche;

Quesito 5

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)?
Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab), **considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN**, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- presenza di malattia attiva definita come segue:
 - ♦ **per la spondilite anchilosante (SA):** malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4
 - ♦ **per la SpAa-nonRx:** malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e **uno fra:**
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
 - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).

Nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi (la prescrizione prevede la compilazione del PT AIFA).

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale.

Premesso che i dati di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-TNF alfa sono più consolidati, in assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab (*vedi commenti nel testo*), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α e inibitore dell'interleuchina 17A) **ed all'interno della classe degli anti-TNF α** , nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si **dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Doc PTR 209 “Trattamento sistemico dell’Artrite psoriasica”

Quesito 7

Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un’analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel definire il posto in terapia per le seguenti classi di farmaci:**

Inibitore della fosfodiesterasi 4

Apremilast in pazienti adulti con malattia attiva che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano fallito* almeno due DMARDs convenzionali (1 csDMARDs in presenza di fattori prognostici negativi in caso di artrite periferica) e nei quali l’uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia considerato non appropriato, controindicato o non tollerato.

Rispetto agli scenari di dattilite ed entesite, il GdL ritiene che le attuali prove di efficacia non possano essere considerate conclusive.

Rispetto alle forme con interessamento assiale il GdL concorda di esprimere una raccomandazione negativa rispetto all’uso di apremilast.

Apremilast non è rimborsato quando precedenti trattamenti con farmaci biologici sono stati sospesi per inefficacia clinica. Ne consegue che apremilast non è attualmente da considerare come farmaco di salvataggio.

Inibitori delle Janus Kinasi (JAKi)

Fra i **JAKi (tofacitinib e upadacitinib)** disponibili per questa indicazione, in assenza di confronti diretti, non è attualmente possibile stabilire la superiorità dell’uno rispetto all’altro, nei pazienti che hanno fallito un csDMARD. In particolare, sono attualmente rimborsati, come da scheda di prescrizione AIFA:

- **tofacitinib**, in associazione con MTX in pazienti con malattia a prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite;
- **upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un’attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un’accurata informazione.

Tali farmaci dovranno essere utilizzati solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (csDMARDs, anti-TNF α , IL inibitori e apremilast) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, **nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA e cioè:**

- età ≥ 65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, tofacitinib e upadacitinib potranno essere prescritti nei pazienti adulti, a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARDs ed al fallimento* di almeno 1 anti-TNF α .

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell’aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell’AR.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, anche **nell’ambito di questa classe**, nell’uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

* il fallimento comprende: l’inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Doc PTR n. 94: Trattamento sistemico della Psoriasi a placche

Quesito 5

Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere gli anti-TNF α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare), **gli anti IL-12/23** (ustekinumab), **gli anti IL-17** (secukinumab, ixekizumab e brodalumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab) i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a csDMARDs.

Il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci:

- ♦ **un anti-TNF α dovrebbe essere la scelta privilegiata al fallimento di un cDMARD;**
- ♦ un inibitore dell'interleuchina o del suo recettore possa essere considerato in presenza di specifiche condizioni cliniche (malattia, che a giudizio clinico, sia valutata come particolarmente grave o instabile o che presenti localizzazioni a forte impatto negativo sulla qualità della vita);
- ♦ **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori) **e all'interno di ogni singola classe, nell'uso prevalente** e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto **costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.**

Il gruppo di lavoro ritiene infine che, nelle seguenti condizioni, siano da considerare preferenzialmente:

- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn o colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab in presenza di manifestazioni articolari;
- adalimumab in presenza di idrosadenite;
- certolizumab in caso di gravidanza o programmazione di gravidanza;
- gli anti IL-17 (*vedi commenti nel testo*), IL-12/23, IL-23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

Inoltre, la CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di tofacitinib e upadacitinb per il trattamento dell'Artrite psoriasica in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD), secondo i criteri di rimborsabilità riportati nella scheda di prescrizione AIFA (GU 99 del 28 aprile 2023). Entrambe i farmaci sono classificati in H RNRL.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 25 luglio 2023