



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 20 aprile 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. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Ricconi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott.ssa Alessandra Sforza.

La Dott.ssa Rossana De Palma ha partecipato dalle 14.52 alle 15.30, il Dott. Giuseppe Longo ha partecipato dalle 14.55 e la Dott.ssa Marcora Mandreoli dalle 14.57.

Il Dott. Giorgio Mazzi ha partecipato fino alle 18.23, il Dott. Alessandro Navazio fino alle 18.08, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17.31 ed il Dott. Stefano Tamberi fino alle 18.20; il Prof. Pierluigi Viale ha partecipato dalle 14.30 alle 15.43 per impegni istituzionali concomitanti.

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 fino alle 18.08, la Dott.ssa Elisa Sangiorgi, la Dott.ssa Ester Sapigni e la Dott.ssa Marta Morotti fino al termine della riunione.

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

1.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) AVANZATO CON MUTAZIONI DA INSERZIONE NELL'ESONE 20 ATTIVANTI DEL RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA DELL'EPIDERMIDE (EGFR), DOPO IL FALLIMENTO DELLA CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per amivantamab in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Amivantamab è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Al farmaco amivantamab non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell'innovatività di amivantamab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

[56 RYBREVANT scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Trattamento: amivantamab

Raccomandazione:

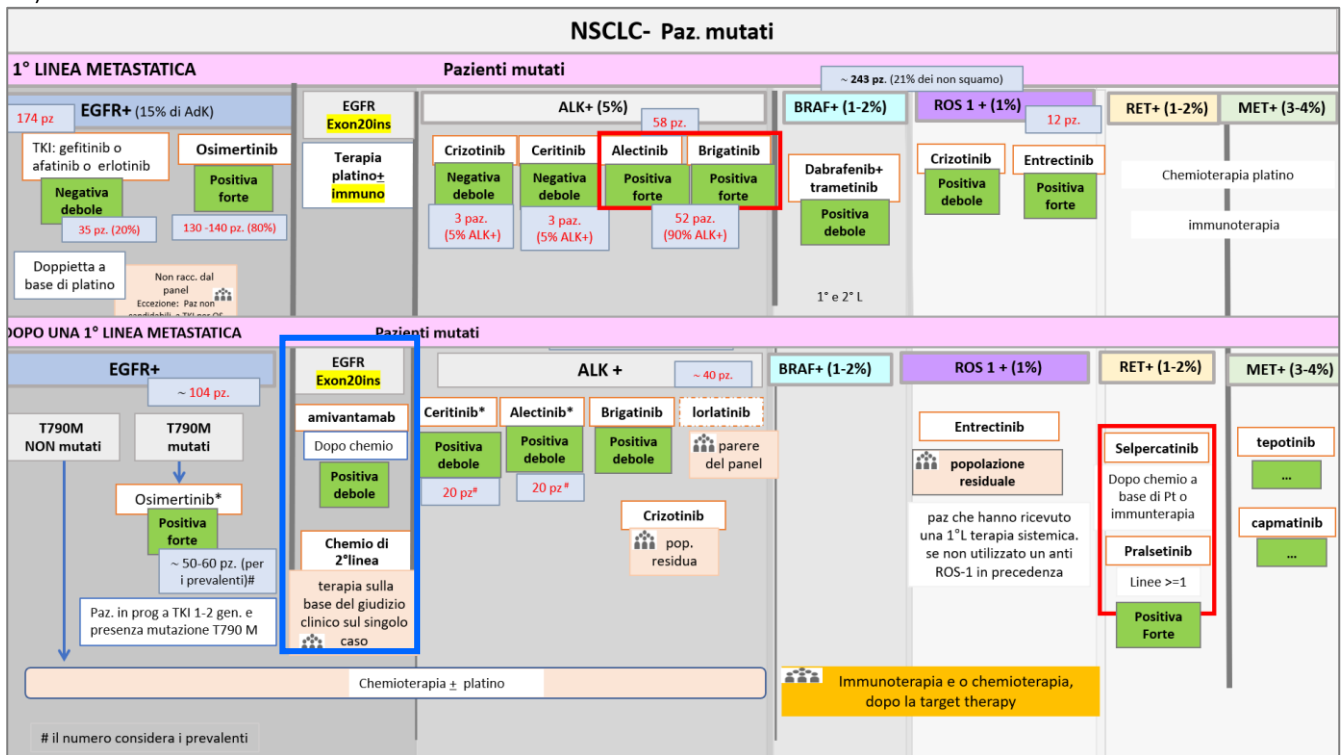
“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con mutazioni da inserzione nell’esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell’epidermide (EGFR), **amivantamab** dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino, **potrebbe essere utilizzato**”.

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

Considerazioni sulla Prescrizione

Sulla base del suggerimento del Panel, che per i primi 2-3 cicli di trattamento, sottolinea l’utilità di prestare attenzione alla premedicazione per la gestione di Eventi Avversi correlati all’uso del farmaco (come reazioni da infusione e rash cutanei osservati nel corso di studi clinici), la CRF affida alle realtà locali la eventuale decisione di centralizzare la prescrizione in funzione dell’organizzazione esistente presso le proprie Unità Operative.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, in presenza di mutazioni. Focus sui farmaci disponibili per il NSCLC con mutazioni da inserzione nell’esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell’epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino (cornice blu)



Nota: albero in fase di completamento; potrà subire modifiche al momento della pubblicazione definitiva

MELANOMA UVEALE

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tebentafusp in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti positivi per l’agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Tebentafusp è classificato in classe H OSP, la prescrizione NON richiede la compilazione del Registro web based AIFA.

Al farmaco tebentafusp è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico considerato importante, 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: [30 KIMMTRAK scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/30_KIMMTRAK_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

Trattamento: tebentafusp

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con melanoma uveale, positivi all'antigene leucocitario umano (HLA)-A*02:01, non resecabile o metastatico, **tebentafusp deve essere utilizzato**”.

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

Secondo quanto riportato al punto 4.2. Posologia e modo di somministrazione dell'RCP, il farmaco “deve essere somministrato sotto la guida e la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti antitumorali e preparato a gestire la sindrome da rilascio di citochine in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili apparecchiature complete per la rianimazione. È raccomandato il ricovero ospedaliero almeno in occasione delle prime tre infusioni”.

1.2. Mepolizumab estensione delle indicazioni all'uso come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale grave

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per mepolizumab nell'estensione dell'indicazione terapeutica: “rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP): come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con i corticosteroidi sistemici e/o chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia”, ha inserito il farmaco in PTR. Per questa indicazione mepolizumab è disponibile in classe A-PHT in confezioni contenenti 1 flaconcino o 1 penna/siringa preriempita da 100 mg, prescrivibili attraverso un Piano terapeutico cartaceo del quale AIFA ha definito il template. Il regime di fornitura è RRL (GU n. 51 del 1° marzo 2023).

La CRF dispone l'aggiornamento del Piano terapeutico regionale a partire dal template AIFA per la prescrizione di mepolizumab, omalizumab e dupilumab nel trattamento *add on* della CRSwNP al fine di allineare la durata del Piano ai follow up previsti per la valutazione dell'efficacia e tollerabilità del trattamento e di includere l'informazione rispetto alla necessità di eseguire un'endoscopia delle cavità nasali per la conferma della diagnosi di CRSwNP.

Ai fini della individuazione dei Centri prescrittori, in accordo con quanto deciso per omalizumab e dupilumab per tale indicazione, la CRF ritiene di:

- riservare la prescrizione al trattamento della CRSwNP grave, in *add on* ai corticosteroidi intranasali alle U.O. di Otorinolaringoiatria individuate in accordo con le Aziende Sanitarie. Inoltre, in considerazione della possibilità che la rinosinusite con poliposi possa coesistere con altre condizioni cliniche caratterizzate da una infiammazione di tipo 2 (es. asma, dermatite atopica) ritiene che occorra favorire la presa in carico dei pazienti da parte dello specialista che gestisce la patologia predominante e in particolare che i pazienti che presentano i criteri di eleggibilità definiti nel Piano terapeutico cartaceo AIFA possano essere presi in carico direttamente da parte delle UO di otorinolaringoiatria individuate se:
 - presentano una CRSwNP non associata ad altre patologie riconducibili ad infiammazione di tipo 2 di entità clinicamente rilevante.

Al fine di favorire la gestione dei pazienti che presentano contemporaneamente più di una patologia correlata ad infiammazione di tipo 2 (ad es. asma o dermatite atopica, associata a rinosinusite con poliposi nasale), la CRF auspica che a livello delle singole realtà provinciali gli specialisti coinvolti nella prescrizione di dupilumab, omalizumab e mepolizumab per le varie indicazioni condividano le rispettive modalità organizzative e prescrittive.

Per quanto riguarda l'erogazione del farmaco, la CRF decide di mantenere l'esclusiva Distribuzione Diretta per tutte le indicazioni.

La CRF, infine, in considerazione della disponibilità per le medesime indicazioni di tre anticorpi monoclonali (mepolizumab, omalizumab e dupilumab), ritiene necessario convocare un GdL che definisca il posto in

terapia di questi farmaci nella specifica indicazione e, in base alle evidenze disponibili, esprima un parere sulla durata del trattamento (continuativa o ciclica).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La rinosinusite cronica negli adulti è una malattia caratterizzata da una infiammazione cronica della mucosa del naso e dei seni paranasali in presenza di due o più sintomi di cui almeno uno rappresentato da ostruzione/congestione nasale o gocciolamento nasale anteriore o posteriore, associati o meno a dolore/pressione al volto e riduzione o perdita dell'olfatto, della durata di almeno 12 settimane; si può presentare con o senza poliposi (EPOS Fokkens WJ et al. 2020). La rinosinusite con poliposi è caratterizzata da una infiammazione cronica prevalentemente di tipo 2 che è alla base delle manifestazioni cliniche come la formazione dei polipi nasali, l'iperproduzione di muco, l'ostruzione nasale, la perdita dell'olfatto e il dolore facciale. Comunemente si associa ad asma (30%-70% dei casi) ed è direttamente correlata alla sua gravità. E' una malattia recidivante e il 40%-60% circa di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico endoscopico (ESS) vanno incontro a ricadute a 6 mesi dall'intervento (Adam S Laryngoscope, 2017).

In prima istanza, la diagnosi viene eseguita per via endoscopica con la rilevazione della presenza e la misurazione della dimensione dei polipi, in ogni cavità nasale, attraverso lo score NPS (Nasal Polyps Score), in alternativa con una TAC che valuta l'opacizzazione dei seni paranasali ed una stadiazione attraverso lo score Lund-Mackay (punteggio da 0 a 12 per lato).

La gravità della malattia può essere valutata mediante l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita del paziente applicando parametri specifici di valutazione più o meno oggettivi come:

- score NPS che prevede un punteggio, per lato, da 0 (nessun polipo) a 4 come massima compromissione, dove un punteggio complessivo $NPS \geq 5$ identifica un paziente grave;
- questionario SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test a 22 item) con punteggi da 0 (nessuna patologia) a 110 (status peggiore della patologia). Lo score ha lo scopo di valutare i sintomi e l'impatto sociale ed emotivo della malattia; un punteggio SNOT-22 ≥ 50 identifica un paziente con sintomatologia grave (Toma S et al. 2016).

In aggiunta è possibile valutare la gravità della patologia mediante la VAS (Visual Analogue Scale) che ha punteggi da 0 a 10. Un punteggio VAS ≥ 5 indica un impatto rilevante dalla patologia sulla qualità della vita.

I principali trattamenti attualmente disponibili per la gestione della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e raccomandati dallo *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* si differenziano, rispetto alla gravità dei sintomi:

- sintomi lievi-moderati: **corticosteroidi intranasali (INCS)** per via topica per rallentare la crescita dei polipi, ritardare la chirurgia o prevenire le recidive dopo chirurgia;
- sintomi gravi e/o persistenti: **corticosteroidi sistemici**, iniettivi e orali (OCS), per brevi cicli (14 giorni alle dosi di 30-60 mg per un massimo di 1-2 cicli/anno) in aggiunta agli steroidi locali nei pazienti con malattia non controllata o parzialmente controllata.

La chirurgia endoscopica naso-sinusale è raccomandata nei pazienti con CRSwNP e una delle seguenti caratteristiche:

- CRSwNP grave che non ha ottenuto un miglioramento dopo il trattamento con corticosteroidi per via sistemica e/o
- per i quali non sono raccomandati ulteriori cicli di trattamento con corticosteroidi per via sistemica,
- che presentano malattia meno grave, ma con sintomi persistenti nonostante la terapia medica che necessitano di ottimizzare la ventilazione fra naso e seni-paranasali per favorire l'azione degli INCS.

Mepolizumab (MEPO) è un anticorpo monoclonale IgG1 umano il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) per la quale ha elevata affinità e specificità. L'IL-5 è la citochina principale responsabile della crescita e della differenziazione, del reclutamento, dell'attivazione e della sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab blocca il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale per IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili; di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili. È il terzo anticorpo monoclonale autorizzato in Europa come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia

non fornisce un controllo adeguato della malattia e viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 100 mg ogni 4 settimane.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Lo studio valutato da EMA per l'estensione di indicazioni di mepolizumab nel trattamento della CRSwNP grave è lo studio SYNAPSE [Han JK et al. 2021]. Si tratta di un RCT in doppio cieco che ha confrontato mepolizumab 100 mg Q4W (n=206 pazienti) con placebo (n=201 pazienti) in **add on** alla terapia standard con corticosteroidi intranasali (INCS) (mometasone furoato spray nasale 200 mcg BID in ciascuna narice). Lo studio, della durata di 52 settimane, ha arruolato pazienti adulti (età ≥ 18 anni - peso >40 kg), sottoposti ad almeno un intervento chirurgico negli ultimi 10 anni per poliposi nasale, con diagnosi di poliposi bilaterale e presenza, da almeno 12 settimane prima dello screening, di almeno due dei seguenti sintomi: naso completamente chiuso, ostruzione, congestione o gocciolamento nasale (anteriore o posteriore), associati a uno o più dei seguenti sintomi: secrezione nasale, dolore o pressione facciale, riduzione o perdita dell'olfatto.

La sintomatologia ostruttiva valutata con scala VAS doveva essere >5 per tutti i pazienti; la gravità della poliposi doveva essere espressa da una VAS >7 e un nasal polyp score (NPS) ≥ 5 (scala da 0-8) e un punteggio di almeno 2 per ogni narice; i pazienti arruolati dovevano essere in trattamento con corticosteroidi (CS) topici (mometasone furoato spray nasale) da almeno 8 settimane prima dello screening.

Gli esiti co-primari erano: la variazione dal baseline del punteggio NPS endoscopico (valutato alla settimana 52) e la variazione dal baseline della gravità della congestione nasale VAS score (da 0 a 10) valutata come media dalla settimana 49 alla 52.

Principali risultati:

I soggetti arruolati erano giovani (età media 49 anni), l'asma era associata alla poliposi nel 68%-74% dei casi e la rinite allergica nel 54%. Lo score NPS (media) era di 5,6 punti nel braccio placebo e 5,4 punti nel braccio mepolizumab; per entrambi i bracci il punteggio VAS relativo all'ostruzione nasale era pari a 9 (media) e lo SNOT-22 era pari a 64 (media). Circa il 50% dei pazienti era stato sottoposto ad almeno 2 interventi chirurgici per poliposi nasale negli ultimi 10 anni e circa il 50% di loro aveva effettuato almeno un ciclo di CS orale nei 12 mesi precedenti.

Esiti co-primari

Valutazione endoscopica (NPS score) alla 52° settimana

Il punteggio NPS si è ridotto e la differenza osservata vs placebo era statisticamente significativa [diff. -0,73 (IC95% -1,11 a -0,34)]; il punteggio di partenza era di 6 su 8 punti e l'ipotesi statistica era di una riduzione di 1 punto.

Valutazione della congestione nasale (VAS score) media dalla settimana 49 alla 52.

Il punteggio si è ridotto di circa -3,14 punti (IC95% -4,09 a -2,18) raggiungendo la significatività statistica. Il punteggio NCS di partenza era di 9 su 10 punti.

La riduzione del punteggio SNOT-22 (esito secondario valutato a 52 settimane) è stata di -16,49 punti (IC95% da -23,57 a -9,42) partendo da un punteggio iniziale di 64 su 110 e quindi superiore alla minima riduzione clinicamente rilevante (MCID) pari a -8,9 punti.

Sicurezza. Dagli studi per questa nuova indicazione non è emerso nessun nuovo segnale di sicurezza, pertanto, il profilo di rischio per mepolizumab rimane invariato.

1.3. Imlifidase per il trattamento di desensibilizzazione nel trapianto di rene

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 di imlifidase per l'indicazione autorizzata e rimborsata SSN: "trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati". Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione da parte degli specialisti che operano nei Centri trapianti deve avvenire attraverso il relativo Registro web based in accordo ai criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Tenuto conto del fatto che il trattamento con imlifidase deve avvenire preferibilmente nell'arco delle 24 ore antecedenti al trapianto, della non programmabilità e delle tempistiche ristrette in caso di trapianto da donatore cadavere, la CRF, acquisito il parere dei Servizi/Dipartimenti farmaceutici, ritiene che una scorta di farmaco corrispondente ad un trattamento debba essere disponibile presso ciascuno dei 3 Centri individuati in Regione Emilia Romagna per i trapianti di rene, in modo da consentirne il pronto utilizzo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) in stadio 5, il trapianto di rene può garantire un aumento della sopravvivenza del paziente e migliorarne la qualità della vita.

Tuttavia, oltre un terzo dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene sono sensibilizzati in misura variabile nei confronti dei tessuti del potenziale donatore, ovvero presentano anticorpi diretti contro gli antigeni HLA del possibile donatore (DSA), ed il 15% dei pazienti sono classificati come "altamente sensibilizzati".

I DSA si formano in genere in seguito all'esposizione ad antigeni estranei, ad es. durante la gravidanza, in seguito a trasfusioni di sangue o ad un precedente trapianto d'organo.

La presenza di anticorpi contro un potenziale donatore può esitare in un test di crossmatch positivo per quel donatore, che comporta una controindicazione al trapianto a causa della possibilità di un rigetto iperacuto mediato da anticorpi (AMR) che inizia immediatamente dopo la riperfusione del trapianto e che può comportarne il fallimento.

Il grado di sensibilizzazione viene determinato analizzando il pannello degli anticorpi reattivi (PRA) o usando il PRA calcolato (cPRA). Il PRA si ricava testando il siero del paziente rispetto ad un panel di 30-100 donatori di sangue, mentre il cPRA è un metodo computerizzato per testare il profilo anticorpale del paziente rispetto ad oltre 12.000 potenziali donatori.

Un valore del cPRA (Panel Reactive Ab calcolato) $\geq 80\%$ è indicativo di ipersensibilizzazione. In base ai dati del Registro dei Trapianti, attualmente il 6% circa dei pazienti presenta un cPRA pari all'80-98% e l'8% un cPRA del 98-100%.

La probabilità di trovare un donatore HLA compatibile per i pazienti con anticorpi che reagiscono contro un'ampia gamma di HLA è molto bassa.

Pertanto, i pazienti altamente sensibilizzati hanno un tempo di attesa più lungo per il trapianto rispetto ai pazienti con grado di sensibilizzazione assente o basso.

Spesso pazienti sensibilizzati diventano non più candidabili al trapianto a causa del subentro di comorbilità o pur rimanendo candidati al trapianto muoiono ancora in dialisi, in attesa del trapianto.

Diverse strategie sono utilizzate nella pratica clinica corrente per rendere i pazienti sensibilizzati eleggibili per il trapianto:

- rimozione degli anticorpi, ad es. mediante plasmaferesi o immunoadsorbimento, spesso combinata con agenti di deplezione delle cellule B (ad esempio rituximab e/o bortezomib), agenti immunomodulatori (ad esempio immunoglobulina endovenosa [IVIg]) o bloccanti del complemento (ad esempio eculizumab).

Il fatto, tuttavia, che tali strategie richiedano la somministrazione di dosi ripetute dei farmaci sopra descritti per tempi prolungati le rende percorribili quasi esclusivamente per il trapianto di rene da donatore vivente; i trapianti di rene da donatore deceduto devono, infatti, avvenire entro poche ore dalla morte del donatore per evitare il deterioramento dell'organo donato.

Imlifidase è una cisteina proteasi derivata dall'enzima di degradazione dell'immunoglobulina G (IgG) dello *Streptococcus pyogenes* che scinde le catene pesanti di tutte le sottoclassi di IgG umane ma non di altre immunoglobuline. La scissione delle IgG porta all'eliminazione delle funzioni effettrici Fc-dipendenti, tra cui la citotossicità complemento-dipendente (CDC) e la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Scindendo tutte le IgG, imlifidase riduce il livello di anticorpi donatore-specifici (DSA), consentendo così il trapianto.

Secondo quanto previsto in RCP, deve essere somministrata per via e.v. alla posologia raccomandata di 0,25 mg/kg in unica somministrazione, preferibilmente nell'arco delle 24 ore antecedenti al trapianto. Se necessario, può essere somministrata una 2° dose entro 24 h dalla prima.

Dopo il trattamento con imlifidase, la conversione del crossmatch da positivo a negativo deve essere confermata prima del trapianto e l'RCP riporta che nella maggior parte dei pazienti è sufficiente una dose per la conversione del crossmatch.

E' previsto che l'infusione del farmaco sia preceduta da una premedicazione con corticosteroidi e antistaminici per ridurre il rischio di reazioni all'infusione.

L'RCP prevede, inoltre, che i pazienti trattati con imlifidase ricevano, dopo il trapianto:

- una terapia standard con immunosoppressori in accordo con quanto previsto per i trapianti di rene in quanto imlifidase non ne elimina la necessità;
- una profilassi antibiotica orale contro gli agenti patogeni delle vie respiratorie per 4 settimane.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di imlifidase mediante procedura centralizzata si è basata sui risultati di 3 studi in aperto di fase II (studi 02, 03 e 06), di cui il principale è rappresentato dallo studio 06. Si tratta di uno studio in aperto di fase II a braccio singolo, che ha coinvolto un totale di 19 pazienti adulti altamente sensibilizzati in attesa di trapianto di rene arruolati da 5 Centri trapianti di cui 3 negli USA, 1 in Francia ed 1 in Svezia e che ha valutato sia l'efficacia di conversione del crossmatch del paziente vs il donatore che gli esiti di funzionalità dell'organo trapiantato. [Jordan SC et al. Transplantation 2021]

Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni, in lista di trapianto di rene, che non avevano un donatore vivente idoneo, avevano fallito precedenti tentativi di desensibilizzazione con alte dosi di IVIg/Rituximab o con un grado di sensibilizzazione tale da rendere improbabile la desensibilizzazione o per l'assenza di un donatore vivente (e non candidati alla plasmateresi) o con donatore vivente disponibile ma con un livello di sensibilizzazione contro i tessuti del donatore talmente elevato da non consentire di prendere in considerazione la plasmateresi e la desensibilizzazione con IVIg a basso dosaggio.

All'ingresso nello studio, i pazienti dovevano avere un rene disponibile da donatore deceduto (DD) o da donatore vivente (LD) con un crossmatch test positivo.

Per i Centri europei erano, inoltre, previsti i seguenti criteri aggiuntivi:

- per la Francia: DSA presente con media intensità di fluorescenza (MFI) ≥ 3.000 ;
- per la Svezia: i pazienti dovevano essere in lista trapianto da oltre 1 anno ed avere un valore di PRA, basato sulla citotossicità complemento-dipendente (CDC) in una analisi in fase solida, $\geq 80\%$.

Sono stati arruolati pazienti con un'età mediana di 40 anni, con una storia di almeno un precedente trapianto di rene nell'89,5% dei casi, con un cPRA mediano pari a 99,83%.

Dei 19 pazienti arruolati, 18 sono stati trapiantati e 13 di questi hanno ricevuto l'organo da un donatore deceduto.

Imlifidase è stata infusa nelle 24 ore precedenti il trapianto di rene e la negativizzazione del crossmatch è stata valutata a 2, 6 e 24 ore dall'infusione. I pazienti sono stati trapiantati a negativizzazione del crossmatch. Durante il trapianto è stata iniziata l'induzione con somministrazione di dosi pulsate di steroidi fino al giorno 3 post-trapianto insieme ad immunoglobulina antitimocitaria oppure a seguire al giorno 4 con alemtuzumab. La terapia immunosoppressiva di mantenimento è stata attuata secondo i protocolli locali per i pazienti sensibilizzati, che comprendevano corticosteroidi, tacrolimus e micofenolato mofetil.

I pazienti, inoltre, hanno ricevuto una infusione di IVIg al 10% (posologia: 2 g/kg, fino ad un massimo di 140 g per pazienti con peso > 70 kg) 7 giorni dopo l'infusione di imlifidase e rituximab 1 g ev 9 giorni dopo.

E' stata, inoltre, attuata una profilassi antibiotica per le infezioni respiratorie secondo i protocolli locali.

Lo studio è durato globalmente 180 giorni.

L'esito primario era rappresentato dalla capacità di imlifidase di convertire il test di crossmatch da positivo a negativo entro 24 ore dalla somministrazione; tra gli esiti secondari è stata valutata la funzionalità dell'organo trapiantato.

Principali risultati:

Dei 18 pazienti trapiantati, due hanno interrotto lo studio per mancata funzionalità dell'organo trapiantato e 16 lo hanno completato. Un paziente non trapiantato, il diciannovesimo arruolato nello studio, ha ricevuto solo un'infusione parziale di imlifidase a causa della comparsa di eventi avversi.

Percentuale di pazienti con conversione del crossmatch da positivo a negativo (esito primario): 17/19 pazienti (89,5%) ha raggiunto l'esito. Dei due pazienti in cui non è avvenuta la conversione, uno è quello che ha interrotto il trattamento per la comparsa di eventi avversi e nell'altro paziente la non completa sierconversione è stata considerata non clinicamente rilevante e non correlata alla persistenza di anticorpi nei confronti del donatore ed il paziente è stato comunque trapiantato.

Funzionalità dell'organo trapiantato: La sopravvivenza complessiva dei pazienti trapiantati è stata pari al 100% e la sopravvivenza del trapianto dell'88,9% al giorno 180.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dell'analisi ad interim a 3 anni dello **Studio 14**, studio di follow up a lungo termine (durata complessiva: 5 anni) dei pazienti trapiantati dopo trattamento con imlifidase negli studi 02, 03, 04 e dello studio 06, inclusi nel programma registrativo del farmaco. [Kjellman C et al. Am J Transplant 2021]

Dei 46 pazienti arruolati negli studi di provenienza, 39 con crossmatch positivo hanno ricevuto imlifidase prima del trapianto di rene. A 3 anni, il 90% dei pazienti era vivo e la sopravvivenza dell'organo trapiantato era pari all'84%. L'incidenza di rigetto mediato da anticorpi (AMR) è stata del 38% e la maggior parte degli episodi si è verificata nell'arco del primo mese dopo il trapianto. Tutti gli AMR sono stati trattati con terapie standard (e.g. plasmaferesi ± IVIg, ottimizzazione della terapia di immunosoppressione di mantenimento e corticosteroidi). Nel sottogruppo di pazienti che rappresenta quella candidata all'uso del farmaco nella pratica clinica, ovvero pazienti che al baseline aveva un crossmatch positivo ed un cPRA del 99,9%, che ha ricevuto il trapianto da donatore deceduto in seguito a negativizzazione del crossmatch dopo somministrazione di imlifidase la velocità di filtrazione media a 3 anni è stata pari a circa 60 ml/min/1,73 mq.

Sicurezza. Reazioni correlate all'infusione, tra cui dispnea e rash, sono state segnalate nel 5,6% dei pazienti trattati negli studi presentati a supporto della registrazione di imlifidase; come già anticipato sopra, in un caso ciò ha portato all'interruzione dell'infusione del farmaco ed il paziente non è stato trapiantato. Le reazioni correlate all'infusione sono risultate perlopiù di grado lieve/moderato e si sono risolte nell'arco di 90 minuti.

Commento della CRF: imlifidase è stato valutato in studi di piccole dimensioni e di breve durata. I risultati ottenuti seppur da confermare attraverso dati di real life che ne chiariscano l'effettiva efficacia nella pratica clinica sembrano indicare che il farmaco soddisfi un bisogno terapeutico importante in pazienti altamente sensibilizzati e per i quali sarebbe altrimenti estremamente ridotta la possibilità di giungere a trapianto di rene. Rimane da definire il profilo di sicurezza sul breve e lungo termine del farmaco.

1.4. C1 inibitore in formulazione SC nella prevenzione degli attacchi di angioedema ereditario (HAE) ricorrenti negli adolescenti e negli adulti con deficit di inibitore della C1-esterasi

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 dell'estensione di indicazioni di C1 inibitore da plasma umano (Berinert®) in formulazione per somministrazione sottocutanea nella *“Prevenzione degli attacchi di angioedema ereditario (HAE) ricorrenti negli adolescenti e negli adulti con deficit di inibitore della C1-esterasi”*. Questa nuova formulazione è classificata in fascia A RR, Piano terapeutico, PHT. (G.U. n. 235 del 7 ottobre 2022).

I criteri di rimborsabilità riportati dal Piano terapeutico sono: pazienti adolescenti (età ≥ 12 anni) o adulti intolleranti, che presentano controindicazioni o che risultano insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione con danazolo (definibili come soggetti che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese).

La sua prescrizione è associata alla compilazione di un Piano terapeutico cartaceo che può essere redatto solo da Medici specialisti esperti nel trattamento dell'Angioedema ereditario, afferenti ai Centri di riferimento riconosciuti dalla Regione. Esiste comunque a livello regionale un'ampia mobilità passiva verso la Regione Lombardia (Ospedale Sacco di Milano).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'Angioedema ereditario è un disturbo genetico raro (1:10.000-1:50.000), debilitante e potenzialmente letale causato da una carenza e/o malfunzionamento di C1 esterasi inibitore, proteina del plasma che previene l'edema. La malattia ha un andamento cronico e si manifesta con attacchi di edema, ricorrenti, imprevedibili che coinvolgono diversi organi: faringe/laringe (più pericolosi per la vita e più dolorosi), cute (funzionalmente invalidanti e deturpanti), addome (crampi molto dolorosi, nausea, vomito, diarrea). La frequenza degli attacchi è variabile tra soggetti e nello stesso individuo a seconda delle diverse fasi di vita.

Obiettivi della terapia sono:

- il trattamento degli episodi acuti (riduzione dalla loro frequenza e gravità)
- la profilassi a lungo termine o a breve (pre- procedura) quando indicata, attraverso un apporto esogeno del C1-INH carente e/o non correttamente funzionante, oppure la riduzione dell'attività della bradichinina prodotta in eccesso, per contrastare l'aumento della permeabilità vascolare e l'angioedema.

Le opzioni terapeutiche già disponibili e inserite in PTR per la profilassi di routine sono:

- **C1-INH nanofiltrato (nf) da plasma umano (Cinryze®)** è somministrato per via endovenosa per la *“Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 6 anni di età) con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto”* alla posologia:

- *Adulti: 1000 UI ev ogni 3 o 4 giorni*
- *6-11 anni: 500 UI ev ogni 3 o 4 gg*

La Classe di rimborsabilità è A RR PT-PHT;

- **Lanadelumab (Takhzyro®)** anticorpo monoclonale da DNA ricombinante, completamente umano, che limita la generazione di bradichinina. E' somministrato per via sottocutanea alla dose di 300 mg SC ogni 2 settimane. per la *“Prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni”*. Classe di rimborsabilità A RR PT-PHT.

Entrambi i farmaci presentano medesimi criteri di rimborsabilità SSN di entrambi i farmaci sono gli stessi previsti per Berinert® E' commercializzato in flaconi da 3.000 UI/4ml e 2.000UI/4ml e lo schema posologico prevede una dose di 60 UI/kg SC due volte a settimana (ogni 3-4 giorni). La posologia negli adolescenti è uguale a quella per gli adulti.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Si tratta di una autorizzazione di estensione di indicazioni per Mutuo riconoscimento dalla Germania.

La PK e PD della nuova formulazione sottocute è stata valutata in due studi di fase 2.

Il primo è una RCT in aperto, cross over che ha confrontato la farmacocinetica in 24 soggetti con HAE lieve o moderato durante un intervallo libero da attacco dopo la somministrazione a due gruppi di pazienti di una singola dose EV e di una singola dose SC di 1.000 U/ 20 ml, della stessa preparazione di C1-INH concentrato (Martinez-Saguer I et al. *Transfusion* 2014). Lo studio ha valutato la biodisponibilità relativa della somministrazione SC in base ai livelli plasmatici dell'attività di C1 inib (esito primario). La biodisponibilità media del C1-INH funzionale dopo somministrazione SC è risultata del 39,7%, una attività massima dopo 48 ore ed una maggiore persistenza rispetto alla formulazione EV (emivita media del C1-INH funzionale di 62 ore per la somministrazione EV e di 120 ore per la somministrazione SC).

Il secondo studio sempre di fase 2 *dose-finding*, crossover è stato condotto su 18 pazienti con angioedema ereditario (Zurav BL et al. *Allergy* 2015). Ogni soggetto ha ricevuto due delle tre possibili dosi (1500UI, 3000UI o 6000 UI somministrate per via SC 2 volte a settimana) per due periodi di trattamento di 4 settimane con un periodo centrale di *washout* (fino a 4 settimane). Era consentita la somministrazione di farmaci di salvataggio (C1-INH per via EV) per gli attacchi acuti. L'esito primario era il valore di attività funzionale di C1-INH a valle su modellazione e simulazione. È stato osservato un aumento dose-dipendente dell'attività funzionale media di C1-INH, passando dal 14,6% al basale al 44,3% e 80,5% rispettivamente per le dosi di 3.000UI e 6000 UI.

L'attività funzionale raggiunta ha superato il valore soglia di protezione dagli attacchi stimato al 40%. La biodisponibilità della formulazione SC per entrambi i dosaggi era del 44% e l'emivita di eliminazione era simile a quella osservata con la formulazione EV, circa 52,8 h e 51,5 h, rispettivamente per la somministrazione EV e per la somministrazione SC di 3.000 UI

Lo studio registrativo di fase 3 è un RCT multicentrico in doppio cieco dose-ranging, controllato con placebo, crossover ha valutato efficacia e sicurezza di due dosaggi di C1-INH in formulazione SC in 90 pazienti con AEE nella profilassi a lungo termine nei pazienti con AE (*Studio COMPACT, Longhurst H et al* 2017).

Il disegno dello studio prevedeva 2 periodi di 16 settimane ognuno e la randomizzazione (1:1:1:1) a 4 quattro gruppi di trattamento:

- Berinert® 40UI/kg x 2/settimana x 16 settimane (n= 23)
- Berinert® 60 UI/Kg x 2/settimana x 16settimane (n= 22)
- placebo x 2/settimana x 16 settimane (n= 22)
- placebo x 2/settimana x 16 settimane (n= 23)

I soggetti arruolati dovevano avere almeno 12 anni di età, una diagnosi AEE di tipo I o II (attività funzionale C1 INH <50% e antigene c4 sotto i valori normali), almeno 2 attacchi in un periodo consecutivo di 4 settimane oppure almeno 1 attacco durante le prime 2 settimane del periodo di run-in dello studio. L'esito 1°valutato a 26 settimane era il numero di attacchi durante il periodo di trattamento (valutazione 1 settimana dal completamento del secondo periodo di trattamento).

Risultati

Il numero di attacchi normalizzato per mese si è ridotto di -2,42 nel 55% (media) dei soggetti trattati con 40UI/kg x 2/settimana e del -3,51 nel 84% (media) dei soggetti trattati con 60UI/kg x 2/ settimana. Tale differenza verso placebo ha raggiunto la significatività statistica.

Sicurezza.

Per quanto riguarda gli eventi avversi quelli più frequentemente segnalati (> 5%) hanno riguardato reazioni al sito di iniezione, con una frequenza pari al 31% nei bracci C1-INH e al 24% nel braccio placebo, nasofaringiti (11% vs 7%, rispettivamente), ipersensibilità come rash cutaneo, prurito e orticaria (6% vs 1%) e vertigini (5% vs 1%).

1.5. Pitolisant per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia: rimborsabilità SSN

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 pitolisant per l'uso "negli adulti per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia". Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT ed è prevista la prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della narcolessia (GU n. 71 del 24.03.2023).

Analogamente agli altri farmaci per il trattamento della narcolessia, la CRF ritiene di limitarne l'erogazione alla Distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La narcolessia è una malattia rara che consiste in un'alterazione del ciclo sonno/veglia. La prevalenza stimata è di 2,5-5/10.000 persone. L'esordio avviene nell'infanzia ma la maggior parte dei pazienti viene diagnosticato nella tarda adolescenza o in età adulta.

Le manifestazioni principali sono rappresentate da una eccessiva sonnolenza diurna (EDS), associata nella metà circa dei pazienti a cataplessia, ossia ad una improvvisa e temporanea perdita del tono muscolare, non accompagnata da perdita di coscienza, che si manifesta in concomitanza a variazioni dello stato emozionale del paziente.

Sono disponibili per il trattamento di questa patologia:

- modafinil (Provigil®) con indicazione “negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia”. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT e la sua prescrizione deve avvenire da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia mediante la compilazione di un Piano terapeutico;
- sodio oxibato (Xyrem®) con indicazione nel “trattamento della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti”. Il farmaco è classificato in classe C RNRL con prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia o degli specialisti neurologi;
- solriamfetol (Sunosi®), con indicazione “negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia”. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT e la sua prescrizione deve avvenire da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia.

Pitolisant è disponibile dal 2018 con il nome commerciale Wakix® per il “trattamento della narcolessia con o senza cataplessia”¹ negli adulti. Per tale indicazione era stato inizialmente classificato in classe C da AIFA, mentre recentemente l’Agenzia ne ha rinegoziato la rimborsabilità, classificandolo in classe A RRL PHT, con prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi e cura della narcolessia.

Come risulta dall’analisi dei flussi amministrativi della farmaceutica ospedaliera, la disponibilità in commercio del farmaco anche prima che ottenesse la rimborsabilità ne ha di fatto consentito la prescrizione da parte dei Centri regionali individuati per la narcolessia, nell’ambito delle regole definite in Regione Emilia-Romagna per l’impiego dei farmaci di fascia C per il trattamento di patologie rare. A tal proposito erano stati concordati criteri di utilizzo con i Centri criteri per la prescrizione e prosecuzione del trattamento in modo da garantire un accesso omogeneo sul territorio regionale.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di pitolisant, mediante procedura centralizzata EMA e con l’attribuzione dello status di orfano, per il trattamento della narcolessia si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT di fase III, gli studi HARMONY I [Dauvilliers Y et al. 2017], HARMONY Ibis e HARMONY CTP [Szakacs Z et al. 2017]; sono, tuttavia, pubblicati i report solo per lo studio HARMONY I e lo studio HARMONY CTP, mentre i risultati dello studio HARMONY Ibis sono descritti solo nel dossier registrativo EMA².

I 3 RCT hanno arruolato complessivamente 366 pazienti adulti con diagnosi di narcolessia; negli studi HARMONY I ed Ibis i pazienti che presentavano cataplessia erano, rispettivamente, l’81% e tra il 75% e l’81%, a seconda del braccio di arruolamento, mentre lo studio HARMONY CTP ha arruolato esclusivamente pazienti che presentavano cataplessia.

Gli studi HARMONY I ed Ibis sono studi a 3 bracci (pitolisant, modafinil e placebo), durati 9 settimane, il cui obiettivo era di dimostrare la superiorità di pitolisant verso placebo e la non inferiorità rispetto a modafinil, mentre lo studio CTP, durato 8 settimane, è uno studio a 2 bracci che prevedeva esclusivamente il confronto con il placebo.

L’esito primario di efficacia era rappresentato sia per lo studio I che Ibis dalla variazione del punteggio relativo alla sonnolenza (ESS score) rispetto al baseline mentre nello studio CTP dalla variazione del numero medio di attacchi di cataplessia alla settimana.

La variazione della frequenza degli attacchi di cataplessia è stata valutata tra gli esiti secondari anche in HARMONY I ed Ibis; la variazione del punteggio ESS relativo alla sonnolenza come esito secondario in HARMONY CTP.

¹ L’altra specialità a base di pitolisant, Ozawade®, che presenta gli stessi confezionamenti e dosaggi di Wakix® è indicata esclusivamente per “migliorare lo stato di veglia e ridurre l’eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness, EDS) in pz adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (obstructive sleep apnea, OSA) nei quali l’EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l’OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata”.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf

Principali risultati:

La seguente tabella, tratta dal dossier registrativo EMA di pitolisant riassume i principali risultati dei 3 studi relativamente all'efficacia:

Effect	Short description	Unit	Pitolisant compared to Placebo	Pitolisant compared to Modafinil	Uncertainties/ Strength of evidence
Favourable effects					
Short-term studies (Harmony I, Ibis and CTP)					
ESS	Mean geometric change vs baseline	Unit points	H1: -3.3 [-5.83; -0.83]; p<0.05 H1bis: -1.94 [-4.05; -0.07]; p=0.065 HCTP: -3.41 [-4.95; -1.87]; p<0.0001	H1: 0.12 [-2.5; 2.7] H1bis: -2.75 [-4.48; -1.02] Not measured	Validated EDS subjective endpoint (primary in H1 and secondary in HCTP). Statistically and clinically significant effects in H1 and HCTP, non clinically relevant in H1bis. The hypothesis of non-inferiority of pitolisant compared to modafinil was rejected according to a margin of non inferiority of 2 in H1 and H1bis (no active comparator in HCTP study). Long term efficacy data are issued from an open label (12-month treatment) and companionate use program, but no withdrawal/maintenance of efficacy study conducted in this indication.
ESS responders (DEF1)	Final ESS scores ≤10 (abnormal values ≥11)	%	H1: 45.2% vs 13.3% (p<0.001) H1bis: 30.3% vs 21.9% (p=0.017) HCTP: 39.2% vs 18.0% (p=0.035)	H1: 45.2% vs 45.5% (p=0.894) Analysis not performed Not included	For both responders definitions (DEF1 = normalisation of the symptom; DEF2 = normalisation or clinically significant improvement) Wakix showed significant results in both pivotal studies and in the supportive CTP study.
ESS responders (DEF2)	ESSF ≤10 or ESSF-ESSBL ≥3	%	H1: 71.0% vs 43.3% (p=0.010) H1bis: 66.7% vs 43.8% (p=0.02) HCTP: 68.6% vs 34.0% (p=0.002)	Analysis not performed Analysis not performed Not included	
MWT H1 H1bis HCTP	Mean geometric change vs baseline	Unit points Ratios	~+ 2 min compared to placebo OR: 1.47 [1.01 ; 2.14]; p=0.044 OR: 1.57 [1.12; 2.20]; p=0.009 OR: 1.8 [1.2 ; 2.7]; p=0.005	OR: 0.77 [0.52 ; 1.13]; p=0.173 OR: 1.05 [0.80; 1.38]; p=0.713 Not included	Validated EDS objective endpoint. Statistically and clinically significant effects.
Cataplexy rate*	Mean geometric change vs baseline	Ratio	H1: 0.38 [0.16; 0.93]; p=0.034 H1bis: NS HCTP: 0.512 [0.435; 0.603]; p<0.0001	H1: 0.70 [0.23; 1.63]; p=0.396 H1bis: NS Not included	The effect of Wakix on cataplexy is observed by the significant reduction of cataplexy rate (daily and weekly rate in H1 and HCTP, respectively) compared to placebo after 5 to 6 weeks of stable dose treatment. While in Harmony I and CTP studies, the effect of Wakix on cataplexy was demonstrated, in Harmony Ibis this effect is unclear.

RCT registrati principali:

H1 = HARMONY 1

H1bis = HARMONY 1BIS

HCTP = HARMONY CTP

HARMONY I e Ibis: margine di non inferiorità predefinito sulla differenza assoluta tra la variazione media dell'ESS score con pitolisant vs modafinil: +2 punti

ESSB = punteggio ESS al baseline; ESSF = punteggio ESS finale; EDS = eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness)

*frequenza die in HARMONY I e Ibis e tasso settimanale in HARMONY CTP

NS = non statisticamente significativo

In tutti e tre gli studi pitolisant è risultato superiore al placebo nel ridurre la gravità della sonnolenza (punteggio ESS e responder sulla base del punteggio ESS). La differenza nella riduzione del punteggio ESS è risultata clinicamente rilevante (>3 punti) solo in HARMONY I ed HARMONY CTP.

In HARMONY I e HARMONY CTP il farmaco è risultato superiore a placebo anche rispetto alla riduzione degli episodi di cataplessia; la superiorità non è, invece, stata dimostrata in HARMONY Ibis.

Per quanto riguarda il confronto con modafinil, presente solo negli studi I e Ibis, la non inferiorità in termini di miglioramento del punteggio relativo alla sonnolenza diurna non è stata dimostrata in nessuno dei 2 studi.

Sicurezza. Ai fini della caratterizzazione del profilo di sicurezza di pitolisant EMA ha valutato gli eventi avversi osservati complessivamente nel programma registrativo del farmaco, incluso lo studio long term

HARMONY III, in cui sono stati arruolati sia pazienti naïve (n=73) che pazienti provenienti da HARMONY I e Ibis (n=13). Tutti i pazienti sono stati trattati con pitolisant per 12 mesi, l'obiettivo principale era di valutare frequenza e tipologia degli eventi avversi osservati. [HARMONY III, Dauvilliers Y et al. 2019]

La seguente tabella, tratta dal dossier registrativo EMA, riassume i principali eventi avversi osservati negli studi inclusi nel programma registrativo di pitolisant con la relativa frequenza:

Effect	Short description	Unit	Pitolisant	Placebo	Modafinil	Uncertainties/ Strength of evidence
Unfavourable effects						
Headache Irritability Dizziness Vertigo	Incidence in pooled clinical trials	% of total events	8% 1.4% 1.6% 1%	9.1% 0.4% 1.8% 0.4%	12.3% 2.3% 5.8% 0%	Most of these common AEs were dose-dependent and could be manageable notably by individual dose adaptation.
Insomnia	Incidence in pooled narcolepsy clinical trials	% of total events	6%	3.3%	0%	Insomnia was one of the most frequently reported adverse event in pitolisant treated patients and was the most frequently reported term associated with treatment cessation in clinical trials. This identified risk could be managed by taking the dose in the morning and dose reduction.
Gastric disorders	Incidence in pooled clinical trials	% of total events	3.5%	1%	0%	Uncertainty remains on long-term effects related to gastric acidity (i.e. ulcer).
Anxiety Depression	Incidence in pooled narcolepsy clinical trials	% of total events	1.7% 1.9%	0.7% 0.2%	2% 0.7%	Uncertainty remains on these risks as psychiatric AEs represent frequent comorbidities in narcolepsy that make analysis of causal relationship difficult.
Weight increase	Incidence in pooled narcolepsy clinical trials	% of total events	0.8%	0.4%	0%	Weight increase appears to be dose-dependent.

Gli eventi avversi più frequentemente osservati hanno riguardato il SNC (cefalea ed insonnia) ed il tratto gastroenterico.

Nel 2020 è stata pubblicata una revisione sistematica con network-metanalisi condotta con l'obiettivo di confrontare pitolisant e modafinil nel trattamento della narcolessia. [Lehert P et al. 2020]

La revisione ha incluso un totale di 10 RCT (N = 1.375 pazienti), con una durata compresa tra 2 e 12 settimane, di cui 2 (HARMONY I e HARMONY CTP) per pitolisant e 5 (tra cui HARMONY I) per modafinil hanno valutato come esito la frequenza settimanale degli episodi di cataplessia.

In base ai risultati della metanalisi, pitolisant, ma non modafinil, ha ridotto in modo statisticamente significativo la frequenza di episodi di cataplessia rispetto al placebo (differenza assoluta tra pitolisant e placebo: -5,9 episodi/settimana, $p < 0,001$; differenza assoluta tra modafinil e placebo: -0,05, $p = 0,38$). Il confronto mediante network metanalisi tra pitolisant e modafinil ha inoltre indicato una possibile superiorità del primo vs il secondo: RR pitolisant vs modafinil nella frequenza settimanale di episodi di cataplessia: -0,49 [95% CI da -0,86 a -0,12].

1.6. Burosumab per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked: estensione della rimborsabilità oltre i 12 anni di età

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 dell'estensione di indicazioni di burosumab nel *"trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea e negli adulti"*. Burosumab è già inserito in PTR per il *"trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini di età pari o superiore a 1 anno e negli adolescenti con sistema scheletrico in crescita"* (Determina di aggiornamento del PTR n. 21664 del 21.11.2019).

Il farmaco è classificato in classe H RRL con prescrizione da parte di Centri ospedalieri individuati dalle Regioni, vincolata alla compilazione di un Registro AIFA di monitoraggio web-based, in accordo con le condizioni di rimborsabilità, eleggibilità e appropriatezza definite nella G.U. n. 71 del 24 marzo 2023.

In Regione Emilia-Romagna sono abilitati al Registro web based AIFA di burosumab per l'età pediatrica i Centri per la diagnosi, trattamento e follow up del rachitismo non vitamina D dipendente già autorizzati al momento dell'inserimento del farmaco in PTR; per l'adulto (≥ 18 anni), in aggiunta ai suddetti Centri, la prescrizione attraverso il Registro sarà abilitata all'Istituto Ortopedico Rizzoli che ha attualmente in carico pazienti affetti da tale patologia. Eventuali ulteriori Centri nell'ambito della Rete regionale per le malattie rare verranno abilitati, su richiesta, qualora se ne presenti la necessità.

In considerazione dei risultati degli studi nell'adulto la CRF decide di effettuare un monitoraggio periodico dei trattamenti effettuati nella popolazione adulta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'ipofosfemia X-linked (LXH) è una malattia rara, una forma genetica di rachitismo ipofosfatemico causata da una mutazione autosomica dominante del gene deputato alla regolazione del fosfato (PHEX).

Questa mutazione porta ad un'eccessiva produzione del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF-23), un ormone prodotto dagli osteociti, la cui azione contribuisce all'omeostasi del fosforo favorendone l'escrezione a livello urinario e riducendo la sintesi di 1,25(OH)₂-vit.D, che a sua volta è responsabile anche dell'assorbimento intestinale del fosfato.

La malattia esordisce nei primi anni di vita e, con la crescita, i bambini sviluppano importanti deformità ossee soprattutto a carico delle ossa lunghe a rapido accrescimento. I soggetti non trattati raggiungono una statura disarmonica di 135-165 cm (con prevalenza del tronco sugli arti inferiori). Negli adulti, l'osteomalacia cronica porta spesso allo sviluppo di arti arcuati, fratture patologiche e pseudofratture, artrosi precoce ed entesopatie che causano rigidità, dolore, funzionalità fisica limitata e peggioramento della qualità della vita.

L'obiettivo del trattamento nel paziente adulto è di correggere o ridurre la progressione del rachitismo in osteomalacia; finora nessun farmaco era autorizzato per il trattamento di questa fascia di età.

Burosumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) che tramite l'inibizione dell'attività del FGF23, consente il riassorbimento del fosfato a livello renale ripristinandone i valori sierici normali e aumenta la concentrazione sierica di 1,25(OH)₂ vit.D.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Lo studio considerato da EMA per l'autorizzazione dell'uso di burosumab nei pazienti adulti è un RCT di fase 3 che ha valutato efficacia e sicurezza di burosumab rispetto a placebo in 120 pazienti adulti con diagnosi XLH.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1) a ricevere per 24 settimane:

- burosumab 1 mg/kg SC ogni 4 settimane (n=60 pazienti).
- placebo (n=60 pazienti)

Alla fine delle 24 settimane in cieco i pazienti del gruppo placebo venivano trasferiti a burosumab per un primo periodo di 24 settimane ed una fase di estensione in aperto di ulteriori 48 settimane.

I principali criteri di inclusione dello studio prevedevano l'arruolamento di pazienti di età compresa fra 18 a 65 anni, con una diagnosi di XLH caratterizzata da aspetti clinici caratteristici dell'adulto (bassa statura o arti inferiori ricurvi) e presenza allo screening di almeno uno fra: mutazione PHEX documentata o familiare diretto con mutazione X linked dominante, iFGF23 > 30 pg/mL; valori di fosforo < 0,81 mmol/L (2,5 mg/dl), presenza di dolore scheletrico (BPI worst pain score ≥ 4), un filtrato glomerulare (eGFR) ≥ 60 ml/min o fra 45 e 59 ml/min, se alla 2° visita di screening il dato era confermato in assenza di nefrocalcosi. I pazienti dovevano sospendere l'uso di vitamina D o fosfati per via orale entro 14 giorni dallo screening, non potevano fare uso cronico di corticosteroidi o di farmaci come bisfosfonati, denosumab, teriparatide o di soppressori di paratormone (es. cinacalcet).

L'esito primario valutato era la percentuale di pazienti che alla 24° settimana di trattamento ottenevano valori di fosforo sierico superiori al limite inferiore della norma (2,5 mg/dl); le misurazioni erano eseguite a metà dell'intervallo fra una somministrazione e l'altra (es: settimane 2,6,10 ecc).

Come esiti secondari principali sono stati valutati: la variazione dal baseline del punteggio che valuta la rigidità (BPI WOMC stiffness score), di quello che valuta la funzionalità fisica (WOMAC Physical Function score) e il dolore (BPI worst pain score) .

Risultati

I pazienti avevano un'età (media) di 40 anni (SD ± 12), il 65% era di sesso femminile, l'altezza (media) era di 152 cm, il peso (medio) di 71 kg, i valori di P sierico pari a 2,0 mg/dl ($\pm 0,31$) e il 72% aveva un punteggio *BPI worst pain* > 6. Il 90% nei 17 anni precedenti aveva assunto vitamina D e prodotti a base di fosfato per via orale; il 68% faceva uso di antidolorifici.

All'anamnesi il 57% era stato sottoposto in passato a procedure mediche o chirurgiche, il 40% presentava disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo e il 31% disturbi del sistema nervoso.

Rispetto al gruppo placebo un maggior numero di pazienti trattati con burosumab ha raggiunto valori di fosforo sierico oltre il limite inferiore della norma (7,6% vs 94,1%, rispettivamente); la differenza fra i due gruppi ha raggiunto la significatività statistica. Una percentuale maggiore di soggetti trattati con burosumab rispetto al gruppo placebo (67,6% contro 6,1%) ha mantenuto una concentrazione media di fosfato sierico sopra il limite inferiore della norma appena prima della dose successiva.

Rispetto agli esiti secondari burosumab non è risultato superiore a placebo su variazione del punteggio di funzionalità fisica (*WOMAC Physical Function score*) e del dolore (*BPI worst pain score*).

Sicurezza

Il profilo di sicurezza di burosumab osservato in questo studio non ha mostrato nuovi segnali di rischio rispetto a quanto descritto negli studi nella popolazione pediatrica.

Gli eventi avversi più comuni nel braccio burosumab hanno incluso mal di schiena (14% vs 6% per burosumab e placebo, rispettivamente), ascesso dentale (13% vs 8%), nasofaringiti (13% vs 9%), sindrome delle gambe senza riposo (RLS; 12% vs 8%), riduzione dei livelli di vitamina D (12% vs 5%), nausea (12% vs 8%) e vertigini (10% vs 6%).

1.7. Osilodrostat per il trattamento della sindrome di Cushing endogena negli adulti

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di osilodrostat per il "trattamento della sindrome di Cushing endogena negli adulti". Il farmaco è classificato in classe A RNRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, internista), PHT. La CRF ritiene che, in coerenza con quanto previsto per gli altri farmaci utilizzati per il trattamento della sindrome di Cushing, l'erogazione debba essere riservata alla distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome di Cushing endogena (CS) denota un gruppo di malattie rare con una prevalenza stimata di 1/26.000 abitanti.

La malattia colpisce più comunemente gli adulti di età compresa tra 20 e 50 anni e le donne rispetto agli uomini. Si manifesta con i segni tipici dell'ipercortisolismo [obesità del tronco, viso "a luna piena" accumulo dorsale di grasso ("buffalo hump")] e segni di ipercatabolismo muscolare e osseo, assottigliamento e iperpigmentazione della cute, espressioni comportamentali, complicanze neurologiche e cardiovascolari.

Ne sono note 2 forme: ACTH-dipendente e ACTH-indipendente.

La CS ACTH-dipendente (malattia di Cushing) rappresenta circa l'80% di tutti i casi ed è causata dalla ipersecrezione cronica di ACTH da parte di un adenoma ipofisario a cellule corticotrope (solitamente si tratta di microadenomi di diametro ≤ 1 cm) o dalla secrezione ectopica di ACTH da parte di un tumore non ipofisario (circa il 10% di tutti i casi di CS; principalmente tumori neuroendocrini).

La CS ACTH-indipendente rappresenta il 20% dei casi di CS; la causa più frequente è rappresentata da un adenoma del surrene monolaterale secernente cortisolo o, meno frequentemente, da iperplasia surrenalica macro o micronodulare bilaterale o da carcinoma surrenalico produttore di cortisolo.

Il trattamento di 1° scelta, ove possibile, è rappresentato, per entrambe le forme, dalla resezione chirurgica della neoplasia. Tuttavia, le recidive postchirurgiche sono frequenti (fino al 60% a 10 anni). Il tasso di successo si riduce ulteriormente con la ripetizione della chirurgia.

Nei pazienti che non guariscono con la resezione chirurgica o non candidabili alla resezione chirurgica, le opzioni disponibili sono rappresentate da:

- radioterapia (irraggiamento frazionato a fasci esterni o radioterapia stereotassica)

- adrenalectomia bilaterale (che richiede, però terapia sostitutiva a vita)
- terapia farmacologica

L'obiettivo della terapia farmacologica è di ottenere la normalizzazione dei livelli di cortisolo.

I farmaci attualmente disponibili sono classificati in base al sito di azione e includono:

- farmaci attivi a livello ipofisario [es. **pasireotide im**, indicazione approvata: "trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace"];
- inibitori della steroidogenesi surrenale [es. **ketoconazolo os**, indicazione approvata: "trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni"; **metirapone os**, indicazioni approvate: "come test diagnostico per la carenza di ACTH e nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente; per la gestione dei pazienti con sindrome di Cushing endogena"; **mitotano os**, indicazione inserita nella L.648/96: "trattamento della sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)"];
- inibitori della sintesi del cortisolo, rispetto ai quali **osilodrostat os** rappresenta il primo farmaco con indicazione approvata nel trattamento della CS.

In particolare, osilodrostat (LCI699) è un inibitore dell'11 β -idrossilasi (CYP11B1), l'enzima che catalizza l'ultimo passaggio nella biosintesi del cortisolo nella ghiandola surrenale.

E' somministrato alla posologia iniziale di 2 mg BID; è prevista la titolazione della dose in base alla risposta ed alla tollerabilità al fine di raggiungere livelli di cortisolo nella norma.

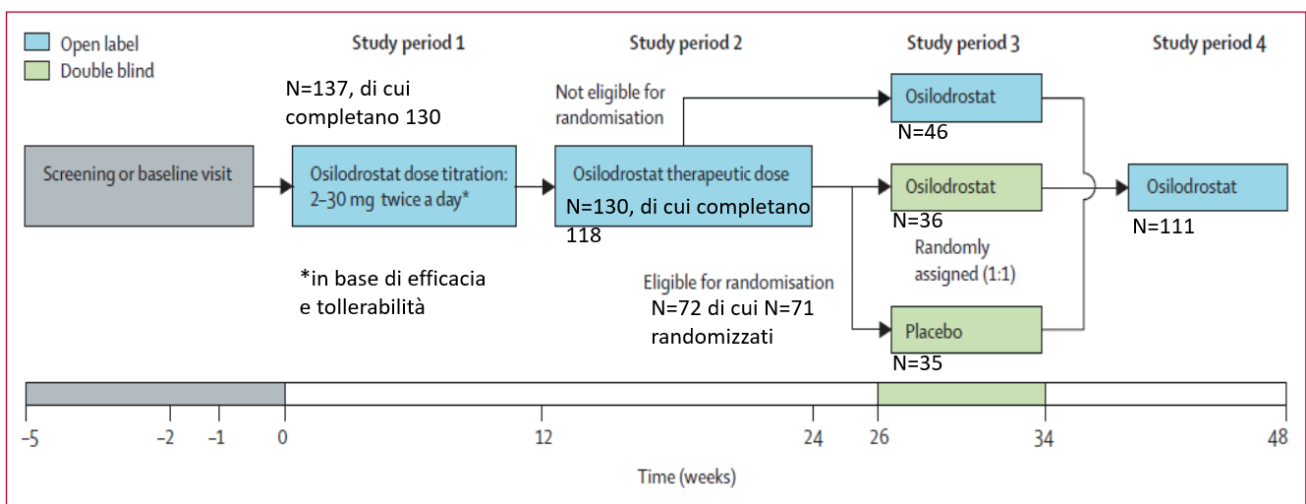
Può essere assunto con o senza cibo.

Secondo quanto riportato in RCP "negli studi clinici, la dose di mantenimento usuale variava tra 2 e 7 mg BID".

E' previsto che il trattamento sia iniziato e supervisionato da medici esperti in endocrinologia o medicina interna con accesso a strutture idonee per il monitoraggio delle risposte biochimiche, dal momento che la dose deve essere aggiustata in modo da soddisfare le esigenze terapeutiche del paziente, in base alla normalizzazione dei livelli di cortisolo.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La approvazione EMA di osilodrostat si è basata principalmente sui risultati di **LINC 3**, uno studio prospettico multicentrico in aperto in 4 fasi (vedi figura sottostante), compresa una fase randomizzata controllata in doppio cieco di sospensione, nella quale osilodrostat è stato confrontato con placebo [Pivonello R et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020]



Ai fini dell'arruolamento, i pazienti dovevano avere un'età compresa tra 18 e 75 anni, una diagnosi di malattia di Cushing confermata persistente o recidivata dopo chirurgia o radioterapia o entrambe oppure, se non erano stati trattati chirurgicamente o con radioterapia, dovevano o non essere candidati o aver rifiutato la chirurgia³. I pazienti trattati con terapia farmacologica per malattia di Cushing potevano essere arruolati dopo un adeguato periodo di washout⁴.

I criteri di esclusione principali erano rappresentati da: radiochirurgia stereotassica negli ultimi 2 anni; radioterapia convenzionale negli ultimi 3 anni; chirurgia ipofisaria negli ultimi 29 giorni; terapia sostitutiva con glucocorticoidi dopo l'intervento chirurgico nell'ultima settimana o fino a cinque emivite; rischio elevato di compressione del chiasma ottico.

Lo studio ha arruolato 137 pazienti con un'età mediana di 40 anni (range: 31-49 anni), per il 77% di sesso femminile, diagnosticati da una media di 47,2 mesi, l'88% dei quali era stato sottoposto ad una precedente chirurgia ipofisaria, il 16% a radioterapia ed il 74% a precedente terapia farmacologica per la CS. I livelli medi di UFC nelle 24 h erano pari a 1.006 nmol.

Durante il periodo 1 dello studio tutti i pazienti hanno assunto osilodrostat ad una dose compresa tra 2 e 30 mg BID, in base ad efficacia e tollerabilità.

Hanno completato il periodo 1 (12 settimane) 130/137 pazienti, che hanno proseguito nel periodo 2 ad una posologia fissa "di mantenimento" per 12 settimane. Hanno completato il secondo periodo 118 pazienti.

Al termine del periodo 2, sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con osilodrostat o a ricevere il placebo i pazienti (N= 71, randomizzazione 2:1) responder⁵, mentre gli altri 46 hanno proseguito la terapia di assegnazione in aperto⁶, 1 paziente pur presentando i criteri di responder non è stato randomizzato. Il periodo 3 è durato dalla settimana 26 alla settimana 34.

I pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione per dose di osilodrostat alla settimana 24 (≤ 5 mg o > 5 mg BID) e storia di irradiazione ipofisaria (sì o no).

L'**esito primario** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che manteneva una risposta completa⁷ alla **settimana 34**, senza necessità di aumentare la posologia.

L'**esito secondario principale** era rappresentato dalla percentuale di pazienti in risposta completa alla **settimana 24**, senza necessità di aumentare la dose di osilodrostat durante le settimane 13-24.

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che ha mantenuto una risposta completa alla settimana 34 senza necessità di aumentare la posologia di osilodrostat (esito primario): ha raggiunto l'esito l'86,1% dei pazienti che ha proseguito il trattamento vs il 29,4% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a +56,7%. Osilodrostat è risultato statisticamente superiore al placebo; OR 13,7 [95% CI 3,7-53,4].

Percentuale di pazienti in risposta completa alla settimana 24 senza necessità di aumentare la dose di osilodrostat durante le settimane 13-24 (esito secondario principale): hanno raggiunto l'esito 72/137 pazienti (53%; 95% CI 43,9–61,1).

³ Ai fini dell'inclusione erano considerati eleggibili i pazienti con: cortisolo urinario (UFC) nelle 24 h $\geq 1,5$ x ULN; livelli di corticotropina plasmatica mattutina ≥ 5 ng/L (1,1 pmol/L per le donne e 1,6 pmol/L per gli uomini); origine ipofisaria della CS confermata [neoplasia ipofisaria > 6 mm alla RM; gradiente bilaterale centro-periferico al campionamento del seno petroso inferiore > 2 pre-stimolazione o > 3 post-stimolazione con ormone di rilascio della corticotropina o desmopressina acetato; conferma istopatologica e immunoistochimica di tumore adrenocorticotropo ipofisario in pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia]

⁴ Era definito "adeguato" un periodo di washout di: 1 settimana per gli inibitori della steroidogenesi (es. ketoconazolo e metirapone); 4 settimane per i dopaminoagonisti (es. cabergolina) o glitazoni (es. rosiglitazone, pioglitazone); 4 settimane per mifepristone; 1 settimana per pasireotide short-acting; 8 settimane per pasireotide LAR; 6 mesi per mitotano, eventualmente seguiti da rescanning.

⁵ Erano considerati **responder (in risposta completa)** i pazienti che avevano raggiunto una concentrazione media di UFC nelle 24 ore \leq ULN alla settimana 24 e in cui la dose di osilodrostat non era stata aumentata durante le settimane 13-24.

⁶ I pazienti non randomizzati erano più giovani (età mediana 37 anni, range 28-47 anni; con una diagnosi più recente (da una media di 34,7 mesi vs 47,2 mesi nei pazienti randomizzati), con una percentuale inferiore di precedente chirurgia ipofisaria (83% vs 88%) e una percentuale più elevata di terapia farmacologica (79% vs 74%); i livelli medi di UFC nelle 24 h erano più elevati: 1.306 vs 1.006 nmol.

⁷ Risposta completa = concentrazione media di UFC nelle 24 ore \leq ULN

Alla settimana 24 (che coincide con il termine del periodo 2):

- 85/137 pazienti (62%) assumevano una dose ≤ 5 mg BID,
- 93/137 pazienti (32%) assumevano una dose tra 6 e 10 mg BID,
- 8/137 pazienti (6%) assumevano una dose > 10 mg BID.

Durante le prime 26 settimane, la dose media è stata 10 mg/die.

Il 73% dei pazienti (100/137) ha ridotto la dose durante le prime 26 settimane.

Nel periodo 3 in doppio cieco la dose media assunta è stata di 10 mg/die.

Il dossier EMA di osilodrostat fa riferimento anche ad uno studio registrativo di supporto, pubblicato nel 2022 con il nome di **LINC 4**. [Gadelha M et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022]

Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco, della durata di 12 settimane a cui sono seguite 36 settimane di estensione in aperto.

I criteri di arruolamento ed esclusione sono gli stessi di LINC 3.

Lo studio ha incluso 73 pazienti con malattia di Cushing, un'età mediana di 39 anni (range: 19-67), l'83,6% dei quali di sesso femminile, con diagnosi da una mediana di 67,4 mesi (range: 26,4-93,8), l'87,7% dei quali era stato sottoposto a chirurgia ipofisaria, il 12,3% a radioterapia ed il 61,6% a precedente terapia farmacologica. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere osilodrostat⁸ o placebo.

L'esito primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti che a 12 settimane raggiungevano livelli medi di UFC \leq ULN; **l'esito 2° principale** dalla percentuale di pazienti che a 36 settimane raggiungevano livelli medi di UFC \leq ULN.

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che a 12 settimane raggiungono livelli medi di UFC \leq ULN (esito primario): è stata pari al 77,1% nel braccio osilodrostat ed all'8,0% nel braccio placebo. Osilodrostat è risultato statisticamente superiore al placebo, OR 43,4 [95% CI 7,1-343,2].

Percentuale di pazienti che a 36 settimane raggiungevano livelli medi di UFC \leq ULN (esito secondario principale): 59/73 pazienti [80,8%, 95% CI da 69,9 a 89,1] hanno raggiunto l'esito.

La dose mediana assunta nel corso delle 36 settimane dello studio è stata di 5 mg/die (IQR 3,8-9,2) nei pazienti trattati sin da subito con osilodrostat e 6 mg/die (3,7-9,7) in quelli inizialmente randomizzati a placebo; 3 pazienti hanno richiesto la dose massima di 30 mg BID.

Considerando le 48 settimane complessive di durata dello studio, i livelli medi di UFC nelle 24 h si sono ridotti al di sotto dell'ULN durante le prime settimane di trattamento e sono rimasti stabili durante il mantenimento.

Sicurezza. Globalmente nello studio LINC 3 la durata mediana di esposizione è stata pari a 75 settimane.

Il 78% dei pazienti ha manifestato almeno un evento avverso che ha portato all'interruzione o all'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi più comuni ($>6\%$ dei pazienti) che hanno richiesto un aggiustamento della dose/interruzione del trattamento sono stati: insufficienza surrenalica (25% dei pazienti); deficit di glucocorticoidi (18%); nausea (15%) e astenia (9,5%).

Gli eventi avversi osservati in LINC 4 sono stati coerenti con quanto osservato in LINC 3; va comunque considerato che entrambi gli studi hanno arruolato un numero limitato di pazienti.

Sia in studi condotti nell'uomo che negli animali, osilodrostat si è associato ad un prolungamento dell'intervallo QTc dose-dipendente. Di conseguenza la dose massima utilizzabile negli studi registrativi (principale e di supporto) è stata ridotta da 50 a 30 mg BID ed i pazienti a rischio di prolungamento dell'intervallo QTc non sono stati inclusi.

L'RCP del farmaco prevede una dose massima di 30 mg BID e che venga eseguito un ECG prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a cadenza periodica secondo valutazione clinica.

⁸ La dose di osilodrostat è stata titolata in un range tra 1 e 20 mg BID sulla base dei livelli di UFC e della tollerabilità

2.1. Cefiderocol: attribuzione del requisito di innovatività terapeutica e istituzione di un Registro web based AIFA dedicato

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito la determina di rinegoziazione di cefiderocol con cui AIFA ha:

- ridefinito i criteri di eleggibilità ai fini del trattamento in regime SSN in modo da riservarne l'uso nei setting in cui il farmaco, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, ha mostrato di rappresentare un vantaggio terapeutico ed al contempo preservarne lo spettro d'azione, ovvero nel: "trattamento mirato di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi sostenute da:
 - *Enterobacterales carbapenem resistant* (CR) che producono metallo-beta-lattamasi (MBL);
 - *Pseudomonas aeruginosa* che produce metallo-beta-lattamasi (MBL) e
 - patogeni Gram-Negativi (GN) non fermentanti Difficult to Treat (DTR): *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistant (CRPA), *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistant (CRAB) e *Stenotrophomonas maltophilia*, in assenza di altre opzioni terapeutiche e secondo i principi di ottimizzazione dell'uso degli antibiotici.

L'utilizzo empirico è rimborsato solo nei casi di infezioni gravi, con evidenza clinica di sepsi, che mettano a rischio immediato la vita del paziente ed in cui non sia possibile il ricorso ad una circostanziata diagnosi microbiologica in tempi compatibili con l'avvio del trattamento, ma un'eziologia sostenuta dai suddetti batteri Gram-negativi sia altamente probabile (per motivi clinici o epidemiologici)".

- riconosciuto al farmaco l'innovatività piena per tale indicazione, sulla base di un bisogno terapeutico giudicato importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa (per maggiori dettagli, si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività di cefiderocol pubblicata sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1851728/13_FETCROJA_scheda_innovativita_GRADE.pdf)
- attivato sulla Piattaforma web AIFA un Registro informatizzato per la prescrizione, in luogo della precedente Scheda cartacea;
- incluso nel Registro informatizzato per ogni indicazione un rimando alle raccomandazioni del Gruppo di lavoro AIFA Opera sulla terapia mirata delle infezioni resistenti: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-le-raccomandazioni-sulla-terapia-mirata-delle-infezioni-resistenti>

Rispetto all'individuazione delle aree cliniche da aprire ai fini della abilitazione alla prescrizione degli specialisti delle Aziende sanitarie, la CRF, considerato che:

- le Schede cartacee per la prescrizione degli antibiotici inclusi nella lista "Reserve" dell'OMS prevedono la prescrizione da parte dello specialista infettivologo o di specialista con competenza infettivologica individuato dal CIO,
- gli specialisti anestesisti che operano nelle Terapie intensive e partecipano ai programmi aziendali di stewardship antibiotica rientrano fra gli "specialista con competenza infettivologica" sopra indicati

ritiene che, nell'ambito di tali programmi, anche gli specialisti anestesisti individuati dal CIO e che operano nelle Terapie intensive possano essere abilitati alla prescrizione del farmaco. Propone pertanto che alle Aziende sanitarie che ne faranno richiesta venga aperto l'accesso al registro AIFA anche per l'area clinica "Rianimazione" in modo da consentire l'abilitazione di questi specialisti.

Infine, propone di programmare un monitoraggio periodico dell'uso di cefiderocol in modo da valutarne l'appropriatezza prescrittiva.

2.2. Aggiornamento della Nota AIFA 85 e istituzione di un Piano terapeutico per la prescrizione dei farmaci per la Malattia di Alzheimer

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito l'aggiornamento della Nota AIFA 85 relativa ai farmaci per il trattamento della Malattia di Alzheimer (Mda) ed il Piano terapeutico AIFA per la loro prescrizione (GU n. 73 del 27.03.2023).

In particolare, con l'aggiornamento 2023 della Nota 85 sono state introdotte le seguenti modifiche:

- è stata allineata la denominazione dei Centri prescrittori, in modo da renderla aderente alla realtà attuale in cui le Unità Valutazione Alzheimer (UVA) sono confluite in Centri per i disturbi cognitivi e le demenze;
- le indicazioni per cui memantina può essere prescritta in regime SSN sono state ampliate a ricomprendere anche le forme di Mda gravi (MMSE <10), in accordo con le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida NICE sulla valutazione e trattamento delle demenze del 2018 (www.nice.org.uk/guidance/ng97);

Sempre in accordo con le LG NICE sulla valutazione e trattamento delle demenze 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng97 l'aggiornamento della Nota sottolinea che:

- ai fini della valutazione di efficacia a 3 mesi occorre che il giudizio avvenga nel contesto di una valutazione clinica complessiva, che tenga conto non solo della funzione cognitiva, ma anche della valutazione funzionale e dei disturbi comportamentali del paziente;
- se il paziente progredisce a una forma di Mda grave (punteggio MMSE ≤ 10) occorre valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento, sulla base della valutazione del profilo beneficio/rischio individuale

Sono stati, inoltre, aggiornati:

a. il Background della Nota, in particolare per quanto riguarda i «capitoli» relativi a:

- Implicazioni cliniche dei recenti risultati, in cui sono state considerate le raccomandazioni delle LG EFNS-ENS/EAN (Schmidt et al, 2015) e NICE (2018). E' chiarito che la Nota non impedisce la co-somministrazione di inibitori delle colinesterasi e memantina;
- Particolari avvertenze:
 - sono state aggiornate le considerazioni rispetto alla frequenza delle rivalutazioni successive al terzo mese di trattamento, alla valutazione della risposta ed alla cadenza del rinnovo del Piano Terapeutico;
 - viene raccomandato il monitoraggio periodico con ECG per valutazione del QTc, in particolare per i pazienti con: disturbi del ritmo cardiaco, malattia cardiaca pre-esistente rilevante e/o in politerapia con farmaci che possono influenzare il QTc o indurre bradicardia o in presenza di squilibri elettrolitici
 - sono considerati i criteri aggiornati per la diagnosi di Malattia di Alzheimer probabile (riferimento: criteri NIA-AA 2011, Mc Khan et al. 2011).

b. la Bibliografia, per tenere conto della ulteriore letteratura considerata.

E' stato, infine, istituito un Piano terapeutico AIFA specifico per la prescrizione dei farmaci per il trattamento della Mda, in luogo del precedente Piano terapeutico generico.

2.3. Aggiornamento della Scheda cartacea AIFA per la prescrizione dei farmaci per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- della determina di AIFA n. 119/2023, pubblicata nella GU n.47 del 24.02.2023 di rinegoziazione del medicinale Gilenya® (fingolimod), con la quale tra l'altro l'AIFA ha disposto la cessazione del requisito dell'innovatività per l'estensione dell'indicazione del farmaco all'ambito pediatrico (a partire dai 10 anni di età) a decorrere dal 23 marzo 2022;
- della chiusura a partire dal 25/02/2023 del Registro web based AIFA di Gilenya®, per l'indicazione pediatrica;
- del conseguente inserimento di tale indicazione nell'aggiornamento della Scheda cartacea AIFA per la prescrizione dei farmaci per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida (GU n. 73 del 27.03.2023) ha recepito tale aggiornamento.

La prescrizione di fingolimod per il trattamento di pazienti pediatrici con sclerosi multipla dovrà avvenire mediante la Scheda in accordo con i criteri di eleggibilità individuati da AIFA.

3.1 Scheda CRF di valutazione di ranolazina: decisione rispetto all'aggiornamento o eliminazione

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'eliminazione dal PTR del Documento PTR n. 123 "Ranolazina e Modulo Richiesta Ranolazina", tenuto conto del recepimento della Determina di rinegoziazione di ranolazina da parte di AIFA (G.U. n. 249 del 24.10.2022), avvenuto nella riunione di novembre 2022 (Determina di aggiornamento del PTR n. 1440 del 26/01/2023).

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