



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 20 febbraio 2020 ore 14:30 - 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marco Fusconi, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Prof. Fabrizio Luppi, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Dott.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi.

1.1. Aggiornamenti sulle valutazioni GReFO

Sono state presentate ed approvate le raccomandazioni elaborate dal GReFO riguardo ai seguenti setting:

Setting 1: mantenimento con PARP inibitori della risposta in pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile (popolazione BRCA mutata)

Trattamento: olaparib (popolazione BRCA-mutata)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, con istologia sierosa, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **olaparib**, come terapia di mantenimento, **deve/potrebbe essere** utilizzato.”

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

Trattamento: niraparib (popolazione BRCA-mutata)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, con istologia sierosa, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **deve/potrebbe essere** utilizzato”

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

Trattamento: rucaparib (popolazione BRCA-mutata)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, in tutte le istologie epiteliali, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato**, in fase di

risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **rucaparib**, come terapia di mantenimento, **deve/potrebbe essere** utilizzato.”

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

**Setting 2: mantenimento con PARP inibitori della risposta
in pazienti con carcinoma ovarico in recidiva platino-sensibile (popolazione BRCA-NON mutata)**

Trattamento: niraparib (popolazione BRCA-NON mutata)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale, con istologia sierosa, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, niraparib, come terapia di mantenimento, **potrebbe/deve essere** utilizzato”.

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

Trattamento: rucaparib (popolazione BRCA-NON mutata)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, in tutte le istologie epiteliali, di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **rucaparib**, come terapia di mantenimento, **potrebbe/deve essere** utilizzato”.

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

Il panel concorda che, in entrambi i setting considerati (pazienti BRCA-mutate e BRCA-NON mutate), a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento, nell’ambito dei PARP inibitori:

- olaparib, niraparib e rucaparib per le pazienti con mutazione BRCA
- niraparib e rucaparib per le pazienti senza mutazione BRCA

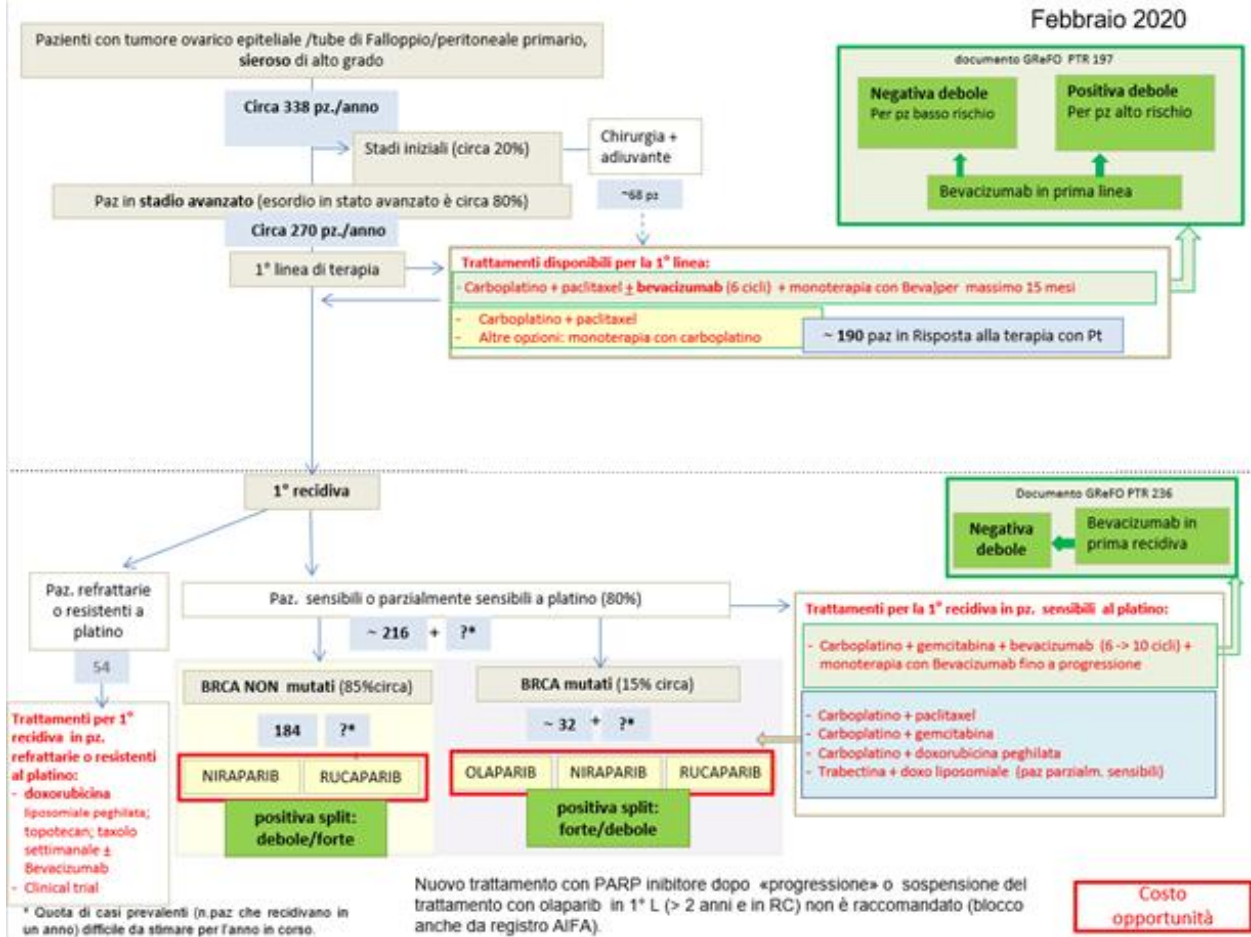
si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Setting 3: mantenimento con OLAPARIB in pazienti con carcinoma ovarico in risposta (completa o parziale) dopo una prima linea a base di platino (popolazione BRCA mutata)

E’ stata approvata la raccomandazione relativa ad olaparib per l’uso in questo setting.

L’estensione di indicazione di olaparib al trattamento delle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, di alto grado, avanzato, BRCA1/2-mutato (mutazione germinale e/o somatica) o con carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, che sono in risposta, completa o parziale, dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino e della relativa raccomandazione elaborata dal Panel GReFO avverrà al momento della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di negoziazione.

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia di olaparib, niraparib e rucaparib nel trattamento del carcinoma ovarico platino-sensibile in recidiva (BRCA-mutato o BRCA-NON mutato, secondo le indicazioni registrate)



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

Farmaci per il carcinoma della prostata resistente alla castrazione non metastatico (NM CRPC)

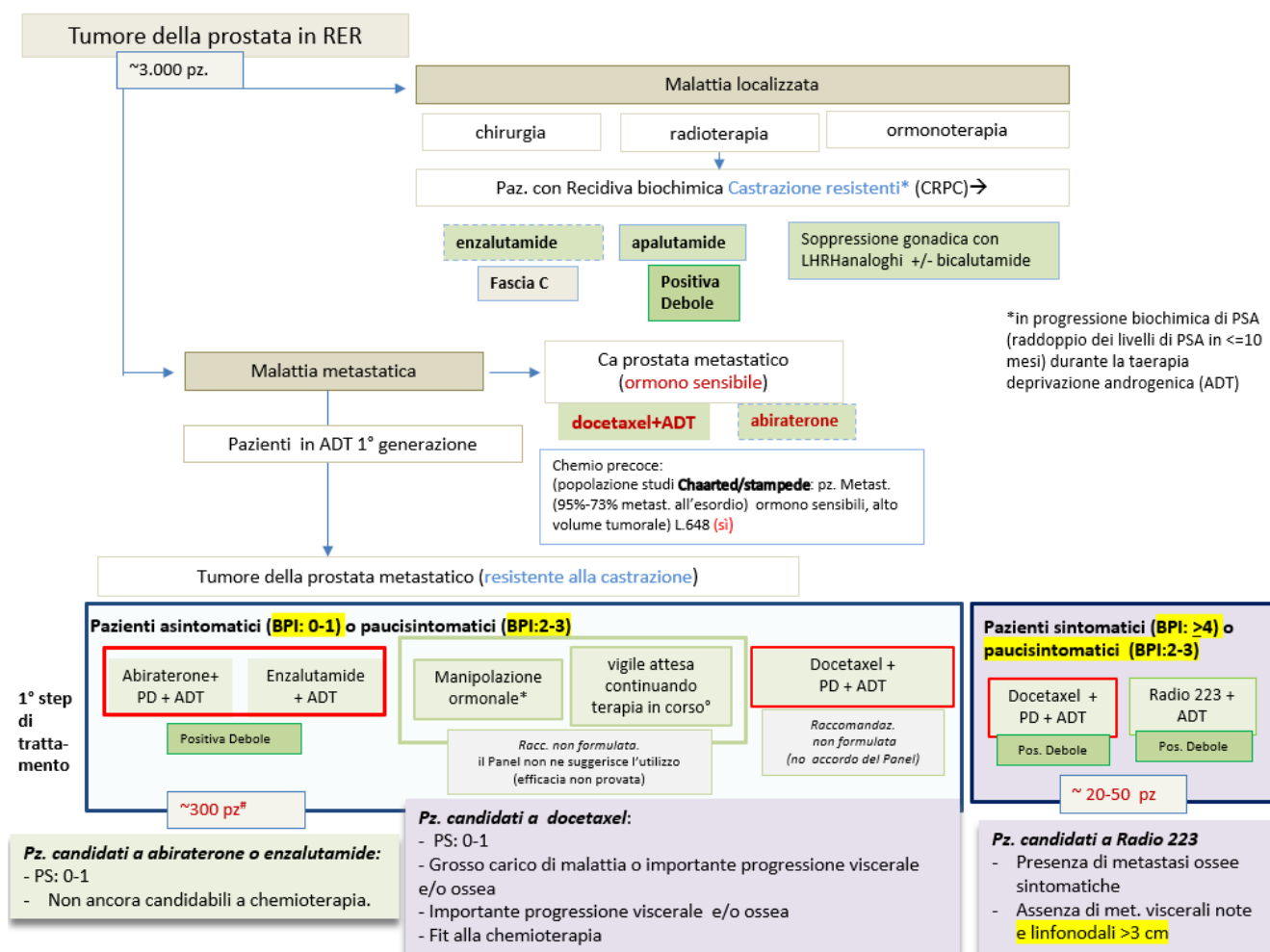
Trattamento: apalutamide

Raccomandazione:

“Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, **apalutamide può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

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

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia di apalutamide nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica



2° step di trattamento Malattia metastatica

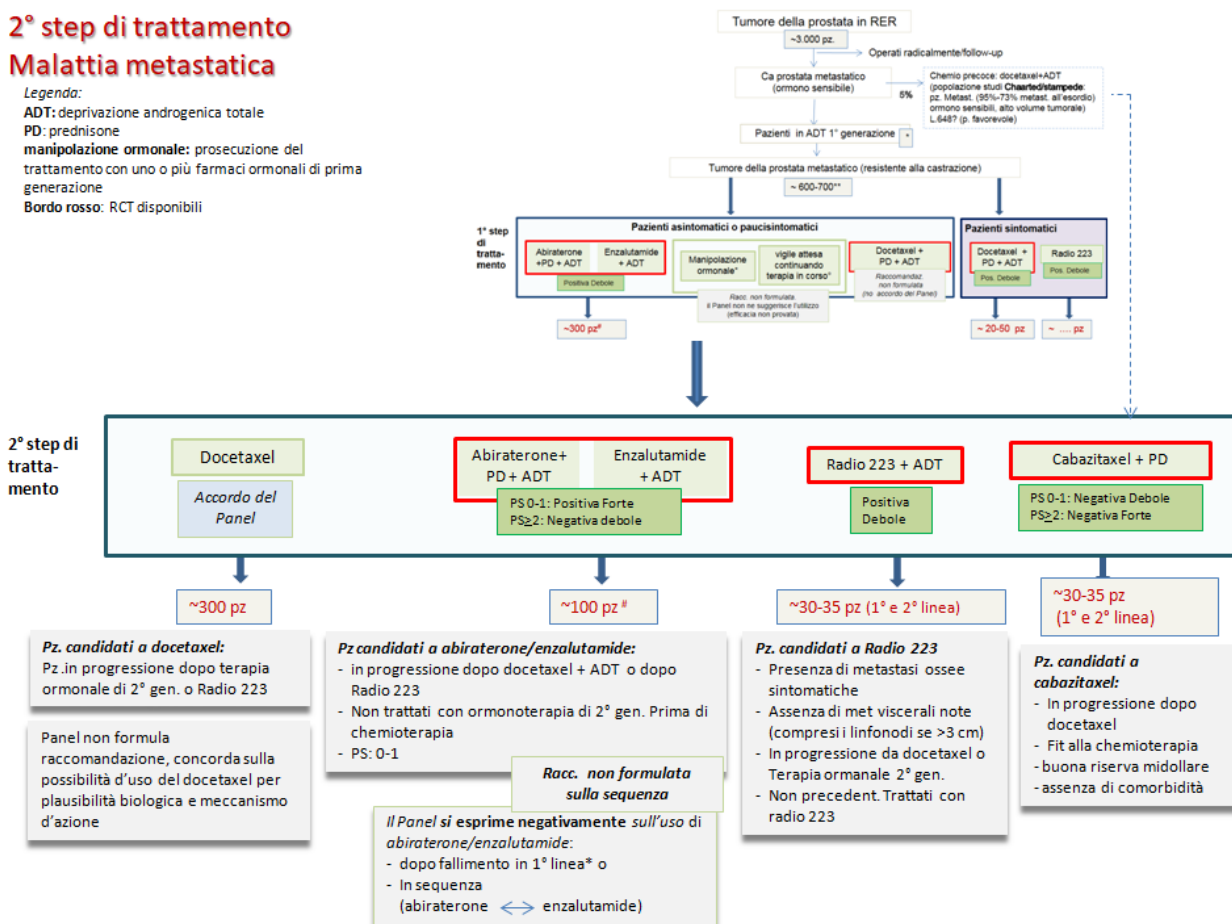
Legenda:

ADT: deprivazione androgenica totale

PD: prednisione

manipolazione ormonale: prosecuzione del trattamento con uno o più farmaci ormonali di prima generazione

Bordo rosso: RCT disponibili



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

Farmaci per il trattamento dell'epatocarcinoma avanzato/non operabile (1° linea)

Trattamento: lenvatinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti con epatocarcinoma avanzato o non operabile che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico, **lenvatinib potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

E' stato, inoltre, rivalutato il ruolo in terapia di sorafenib relativamente alla 1° linea di terapia ed è stata formulata la seguente raccomandazione:

Trattamento: sorafenib

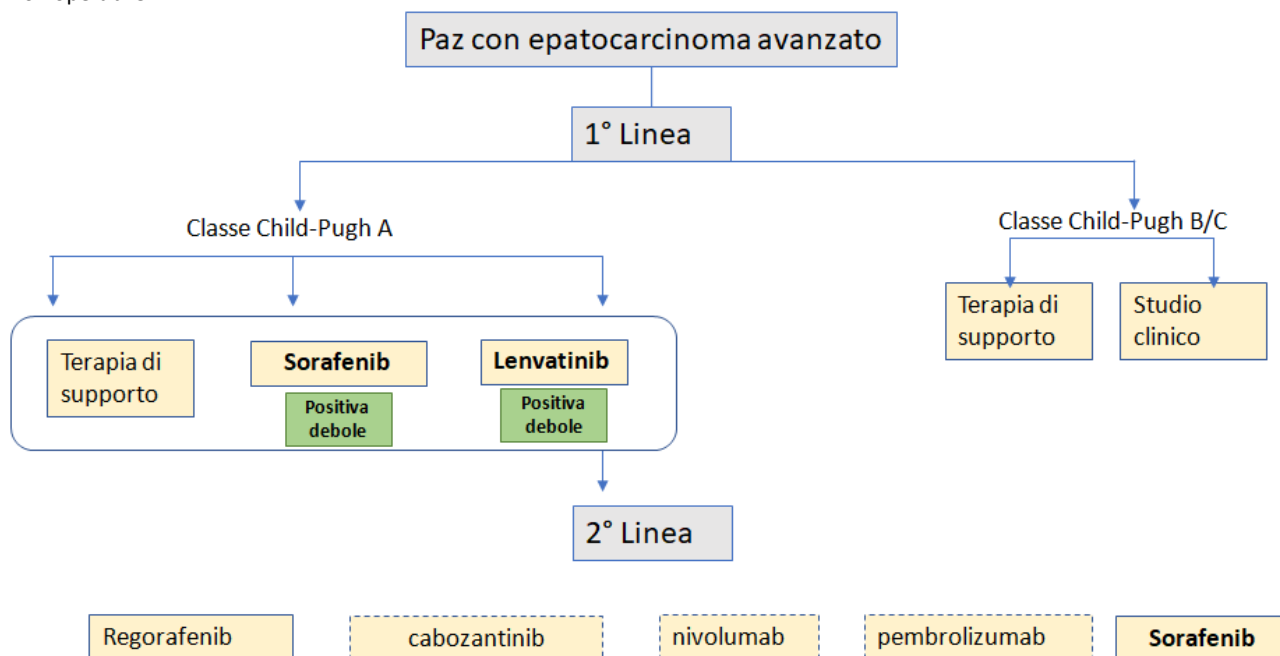
Raccomandazione:

“Nei pazienti con epatocarcinoma avanzato o non operabile che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico, sorafenib potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

La CRF inserisce lenvatinib in PTR e conferma che la presa in carico dei pazienti con epatocarcinoma per le scelte terapeutiche e per la gestione degli eventi avversi che ne derivano debba avvenire a cura di un gruppo multidisciplinare che comprenda: oncologo, epatologo, gastroenterologo ed internista.

Figura 3. flow chart per la definizione del posto in terapia di lenvatinib e sorafenib nel trattamento dell'epatocarcinoma avanzato o non operabile



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

Indicatori di uso atteso: in via di definizione.

1.2. Documento del Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali: Malattia di Crohn

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha:

- approvato le raccomandazioni elaborate dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia contenute nel Documento "Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 13", che entra a far parte integrante del PTR.
- espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione di indicazioni di ustekinumab e vedolizumab nel trattamento della Malattia di Crohn e al loro posto in terapia condiviso dal Gruppo di Lavoro regionale e descritto nello stesso documento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia a cui aveva dato mandato di elaborare un documento che definisse criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della Malattia di Crohn (MC) sulla base delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il Documento è articolato in 7 quesiti clinici, con le relative definizioni/raccomandazioni.

Quesito 1

**Cosa si intende per Morbo di Crohn (MC) ?
Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi**

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver valutato le principali Linee guida e documenti di Consensus nazionali e internazionali, definisce la Malattia di Crohn come una malattia infiammatoria cronica progressiva che può colpire qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale in modo discontinuo con lesioni transmurali della parete. Il suo decorso clinico è caratterizzato da fasi di attività di malattia intervallate da periodi di remissione, con un rischio di complicanze nel corso del tempo per la formazione di stenosi, ascessi e fistole intra-addominali o perianali.

Si presenta prevalentemente in età giovanile e non sono rari i casi pediatrici.

Il GdL ha concordato di recepire **la classificazione di malattia** di Montreal in quanto è quella più largamente condivisa dalla letteratura ed utilizzata. Essa considera l'età d'insorgenza, la localizzazione e il comportamento della malattia.

La diagnosi viene formulata sulla base di **elementi clinici** (diarrea cronica, dolore addominale, perdita di peso), **di laboratorio** (leucociti, PCR, emoglobina, se possibile calprotectina fecale) **strumentali** (ileo-colonscopia), **istologici** e per stabilire il grado di estensione della malattia viene associata la **metodica cross-sectional** (entero RM, entero TAC e l'ultrasonografia delle anse intestinali).

Quesito 2

**Come definire il grado di attività di malattia nel MC ?
Quali sono i fattori prognostici di gravità ?**

DEFINIZIONE

La valutazione dell'attività della malattia guida il professionista nella gestione clinica del paziente, nella scelta della terapia appropriata e nella previsione a lungo termine degli esiti.

Il GdL ritiene che:

- ◆ la corretta **stadiazione della malattia** sia il risultato di una valutazione multidimensionale che tenga conto di: età del paziente, estensione e sede di malattia, gravità dell'attività infiammatoria e delle lesioni, presenza di manifestazioni extraintestinali e co-morbidità, quadro clinico generale del singolo paziente;
- ◆ fra i molteplici **punteggi** proposti dalla letteratura gli score clinici **CDAI e HBI**, pur con le limitazioni intrinseche e legate alla difficoltà del loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana, sono attualmente considerati di riferimento negli studi registrativi;
- ◆ la **valutazione endoscopica** dovrà fornire almeno un'accurata descrizione dell'estensione di malattia, della gravità delle lesioni mucosali nei segmenti esplorati e del danno d'organo;
- ◆ nel **paziente post-chirurgico** sia raccomandato l'uso dello score di Rutgeerts nella valutazione della recidiva endoscopica precoce, poichè già parte integrante della pratica clinica;
- ◆ **i principali fattori prognostici negativi** da considerare **all'esordio** della malattia siano:
 - la giovane età (<40 anni),
 - la necessità di steroidi,
 - la malattia perianale;
- ◆ **i fattori predittivi di andamento aggressivo di malattia** siano:
 - l'abitudine tabagica e/ o l'esposizione al fumo,
 - la localizzazione rettale (in quanto precede la malattia perianale),
 - la presenza di ulcere profonde all'endoscopia,
 - l'ampia estensione di malattia,
 - la presenza di manifestazioni extraintestinali.
- ◆ **fattori predittivi di fallimento terapeutico** siano:
 - elevati valori di PCR,
 - la recidiva precoce di malattia (nel paziente operato),
 - la persistenza di ulcere mucosali all'endoscopia.

Quesito 3

**Quali sono gli obiettivi della strategia terapeutica?
Quali sono i trattamenti convenzionali nei vari scenari della malattia?
Come definire la risposta o la resistenza ad un trattamento,
la steroide dipendenza e la riacutizzazione della malattia ?**

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro individua quali obiettivi della terapia: il controllo dei segni e sintomi, il raggiungimento della remissione clinica e il suo mantenimento senza l'uso di steroide, la prevenzione del danno d'organo e della recidiva dopo resezione chirurgica, al fine di rendere migliore la qualità di vita di ogni singolo paziente.

Premesso che la strategia terapeutica convenzionale si avvale di diverse classi di farmaci e si differenzia in base alla localizzazione ed estensione della malattia, alla sua attività e al quadro clinico generale.

il GdL raccomanda:

- **nell'induzione della remissione nelle forme ad attività lieve-moderata** (all'esordio)
 - ◆ localizzazione ileo terminale e/o ceco-colon destro:
 - ⇒ 5-ASA o budesonide per via orale (forme lievi); steroide per via orale (per inefficacia di budesonide o attività moderata)
 - ◆ localizzazione colica senza interessamento del retto:
 - ⇒ budesonide
- **nell'induzione della remissione nelle forme ad attività grave** (all'esordio)
 - ◆ qualunque sede o estensione e/o m. extraintestinali
 - ⇒ steroide per via endovenosa oppure orale
- **nell'induzione della remissione in caso di riacutizzazione della malattia**
 - ◆ localizzazione ileo terminale e/o ceco-colon destro oppure colica senza interessamento del retto
 - ⇒ steroide per via orale (in caso di riacutizzazioni non frequenti)
 - ⇒ steroide per via orale + tiopurina (in caso di riacutizzazioni precoci o frequenti)
- **nel mantenimento della remissione** (tutte le localizzazioni)
 - ⇒ 5-ASA **oppure** azatioprina/6MP (in caso di recidiva precoce)

Il GdL inoltre riconosce che una riduzione del punteggio CDAI di almeno 100 punti dal basale sia indicativa di una **risposta al trattamento**; poiché tale punteggio risulta essere poco utilizzato, auspica di associare alla valutazione clinica della risposta una valutazione laboratoristica (PCR, crasi ematica, calprotectina fecale).

Definisce inoltre la malattia come

- **refrattaria/resistente** quando la MC è cronicamente attiva nonostante l'uso del farmaco alla dose massima consentita per un adeguato periodo di tempo;
- **steroidi dipendente** quando non è possibile sospendere lo steroide per via sistemica entro 3 mesi (9 mesi per budesonide) senza incorrere in una riattivazione della MC;
- **riacutizzata** in presenza di un punteggio di HBI > 4 associato ad una alterazione degli indici infiammatori e/o ad una eventuale conferma strumentale;
- **recidivata** per la comparsa di nuove lesioni dopo una resezione chirurgica "curativa".

Quesito 4

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

RACCOMANDAZIONE

Il GdL ritiene che la terapia con farmaco biologico debba essere considerata:

◆ **nei pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale;

il farmaco biologico potrà essere associato o meno alla terapia convenzionale (5-ASA e/o steroidi e/o immunosoppressori) in rapporto al quadro clinico o al suo andamento.

In particolare pur in assenza di interazioni farmacologiche, il GdL raccomanda la sospensione dello steroide e, quando il trattamento con biologico è stabilizzato, di valutare l'opportunità di continuare con la restante terapia convenzionale;

◆ **nei pazienti con MC attiva perianale semplice recidivante o complessa** in presenza di mancata risposta a terapia chirurgica ed antibiotica.

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 13*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

◆ **adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustekinumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC**, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- solo infliximab ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella MC attiva fistolizzante ed è l'unico anti-TNFα registrato per l'uso in questa condizione,
- 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;

◆ **l'uso di vedolizumab o ustekinumab come prima linea biologica** può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati da AIFA (intolleranza/controindicazioni agli anti-TNFα) e in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta fra i due dovrà considerare la presenza di comorbidità (es. psoriasi a placche per ustekinumab).

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrati e registri) e
- con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere riservata nella scelta della strategia terapeutica con farmaci biologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con co-morbilità anche sulla base della scheda tecnica (*vedi pag. 28 e 33*)

Il GdL infine concorda che l'uso di un farmaco biologico come prima terapia farmacologica (approccio *top-down*) debba essere riservato a casi altamente selezionati di MC attiva in presenza di almeno un fattore suggestivo di andamento aggressivo e invalidante della malattia (*vedi descrizione nel testo*). Tale approccio terapeutico, si configura *off-label* e come tale va gestita la richiesta del farmaco.

Quesito 5 Quale farmaco utilizzare se fallisce il primo biologico ?

RACCOMANDAZIONE

Il GdL è concorde nell'affermare che i dati a supporto della scelta della strategia terapeutica dopo il fallimento di una prima linea biologica sono pochi e non conclusivi; pertanto anche sulla base della propria esperienza clinica il GdL suggerisce di rivalutare globalmente il paziente prima di modificare la strategia terapeutica.

Nello specifico:

- * in caso di **fallimento primario a**:
 - un anti-TNF α , considerare l'utilizzo di un farmaco biologico con differente meccanismo d'azione (swap);
 - vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica (vedi box raccomandazioni quesito 5) la scelta del farmaco biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica.
- * in caso di **fallimento secondario** (perdita di efficacia) a:
 - un anti-TNF α considerare lo switch ad un secondo anti-TNF α , previa ottimizzazione del dosaggio;
 - vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica, la scelta del biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica, previa ottimizzazione della schedula di trattamento;
- * in presenza di **eventi avversi gravi** o ripetuti ad un anti-TNF α , la decisione di fare uno switch o uno swap è lasciata al clinico in base al singolo caso.

Il GdL osserva inoltre che i dati attualmente disponibili per guidare la scelta terapeutica riguardano prevalentemente il fallimento di un primo anti-TNF α .

Quesito 6 Qual è la strategia terapeutica in caso di recidiva post-chirurgica ?

RACCOMANDAZIONE

Prevenire o ritardare la recidiva in seguito a remissione di malattia indotta chirurgicamente è un obiettivo clinico importante nella gestione della MC.

A tale scopo il GdL in accordo con le Consensus ECCO e Francese, ritiene che la gestione del paziente nel periodo post-operatorio debba considerare i fattori di rischio per recidiva.

In assenza di fattori di rischio, il paziente potrà effettuare una terapia con 5-ASA (4g/die) o rimanere libero da terapia. Al controllo endoscopico dopo 6 mesi, se ancora libero da recidiva, potrà continuare con il trattamento in corso, al contrario iniziare il trattamento per la recidiva.

In presenza di più fattori di rischio, quali il fumo, un comportamento penetrante della malattia, chirurgia successiva alla prima, **il GdL ritiene** che entro 2 settimane dalla chirurgia il paziente debba essere valutato per un trattamento con biologico o tiopurine, lasciando al clinico la decisione di continuare o modificare la terapia al controllo dopo 6 mesi.

Il GdL ritiene che debba essere considerato un trattamento con farmaco biologico nelle seguenti scenari cliniche:

- recidiva endoscopica precoce (score di Rutgeerts \geq i2) nell'ileo pre-anastomotico, anche in assenza di sicura attività clinica,
- sospetto di recidiva clinico o laboratoristica previa conferma endoscopica e/o radiologica, in particolare nei pazienti con malattia prossimale (digiuno-ileale).

Quesito 7 Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con un farmaco biologico in caso di risposta positiva ?

RACCOMANDAZIONE

I fattori prognostici indicativi del mantenimento della remissione alla sospensione del farmaco considerati dalla Consensus ECCO sono:

- il rapido e pieno controllo della malattia sia sul versante clinico che laboratoristico, senza l'uso di steroidi e senza la necessità di ottimizzazione della terapia,
- l'ottenimento e mantenimento della remissione profonda (clinica, laboratoristica, endoscopica e radiologica).

Alla luce delle scarse evidenze disponibili il GdL si limita ad esprimere le seguenti considerazioni:

- ♦ nei pazienti in remissione profonda (clinica, biochimica e strumentale) che si protrae da almeno 1 anno, è ragionevole valutare la possibilità della sospensione del biologico. Nei pazienti che hanno raggiunto tale obiettivo mediante ottimizzazione della dose è opportuno un graduale ritorno al dosaggio standard prima della sospensione.
- ♦ in casi selezionati alla sospensione del biologico è ragionevole considerare l'introduzione delle tiopurine.

Alla sospensione del biologico il GdL raccomanda di attivare un protocollo di sorveglianza per identificare precocemente le riaccensioni.

Il GdL auspica che vengano prodotti studi clinici che consentano di definire criteri certi per la sospensione del trattamento con biologici

1.3. Documento sul trattamento farmacologico del dolore cronico a cura del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci per il trattamento del dolore cronico.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva il documento “La terapia farmacologica del dolore cronico: le valutazioni del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci per il trattamento del dolore cronico” elaborato da un Gruppo di lavoro regionale che fa parte della struttura di coordinamento regionale della rete della Terapia del dolore, istituita ai fini della attuazione della Legge 38/2010 (DGR n.967/2011) e coordinata dal Servizio Assistenza Ospedaliera.

Il Gruppo di lavoro, partendo da una analisi delle principali Linee Guida nazionali ed internazionali confronto le raccomandazioni riguardanti la terapia farmacologica del dolore cronico in esse contenute, formulato commenti finalizzati ad orientare la pratica clinica locale di trattamento delle principali forme di dolore cronico e contribuire alla definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e alla loro programmazione aziendale, provinciale e di area vasta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame il documento “La terapia farmacologica del dolore cronico: le valutazioni del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci per il trattamento del dolore cronico” ha proposto le seguenti integrazioni:

- nel capitolo che riguarda il dolore neuropatico: aggiunta nel testo che sintetizza le raccomandazioni delle principali Linee Guida considerate di un commento relativo al ruolo degli SNRI e di una specifica rispetto alle scarse prove a supporto dell’uso della tossina botulinica nel trattamento di alcune forme di dolore neuropatico;
- aggiunta di un commento riguardo alla terapia del dolore cronico nei pazienti con IRC grave ed in dialisi;
- più in generale, l’aggiunta di una nota in calce alle tabelle rispetto alla presenza o meno nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto della indicazione nel trattamento del dolore cronico per i principi attivi considerati.

Le modifiche concordate verranno approvate on line.

Il documento una volta deliberato dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare diverrà parte integrante del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale per il trattamento del dolore cronico.

1.4 Doravirina (monocomponente e in compattato con tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina) per il trattamento della infezione da HIV

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per doravirina per l’uso “*in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI*” inserisce il farmaco e la sua associazione preconstituita con il *backbone* costituito da tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina in PTR al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento della infezione da HIV. La CRF ha osservato che:

- in attesa che siano disponibili ulteriori dati che definiscano l’efficacia dei regimi ART contenenti doravirina come *anchor* nei pazienti con carica virale elevata (>100.000 copie/ml), il ruolo in terapia del farmaco andrebbe collocato principalmente nei pazienti che ottenuta la soppressione virologica stabile sono candidabili a switch ad altro farmaco *anchor*, secondo le raccomandazioni delle LG EACS 2019;
- nel compattato di doravirina con i 2 NRTI *backbone*, è presente tenofovir come disoproxil fumarato. Rispetto al ruolo relativo dei due principi attivi di tenofovir (alafenamide fumarato e disoproxil fumarato), la CRF condivide le considerazioni del Panel EACS sia rispetto alla scelta iniziale tra l’uno e l’altro prodotto che rispetto alle condizioni in cui considerare lo switch da TDF a TAF. In entrambi i casi la decisione è basata sulla presenza nel singolo paziente di fattori di rischio/patologie a carico di osso e rene. Le considerazioni del Panel si basano sul fatto che

attualmente non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine per TAF mentre i dati disponibili sul breve termine sembrano indicare un minor impatto di TAF sulla densità ossea (BMD) e su alcuni marker di funzionalità renale rispetto a TDF, senza tuttavia che si sia osservata una maggior frequenza di interruzioni del trattamento con TDF vs TAF per eventi avversi a carico del rene o dell'osso;

- le LG EACS, a differenza di quelle EASL sul trattamento dell'epatite B cronica, non considerano l'età in sé come elemento su cui valutare l'opportunità dello switch da TDF a TAF.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le principali LG europee sul trattamento dell'HIV (LG EACS update 2019) raccomandano come regime antiretrovirale di scelta nei pazienti naïve un inibitore della integrasi (INSTI) associato ad un backbone costituito da 2 NRTI (in genere tenofovir, come disoproxil fumarato o alafenamide fumarato, + emtricitabina o lamivudina oppure abacavir/lamivudina). Regimi a base di un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) + backbone costituito da 2 NRTI sono considerati regimi alternativi.

In particolare, tra gli NNRTI vengono raccomandati come di scelta rilpivirina (nei pazienti con HIV-1 RNA <100.000 copie/ml e conta CD4+ >200 cellule/mcl) o doravirina, per il profilo di sicurezza più favorevole rispetto ad efavirenz, in particolare per quanto riguarda gli eventi avversi psichiatrici.

Nei pazienti in soppressione virologica, le LG EACS considerano la possibilità di switch sostituendo parte dei principi attivi presenti nel regime ART con altri al fine di migliorare la tollerabilità della terapia, consentire un adeguato trattamento di eventuali comorbidità e migliorare la qualità di vita del paziente. Nei pazienti che non presentano storia di resistenze agli antiretrovirali, viene considerato sicuro ed ugualmente efficace lo switch sia intraclasse che tra classi con analoga barriera genetica.

Rispetto al backbone, ed in particolare al ruolo dei 2 principi attivi a base di tenofovir disponibili – TDF e TAF – le LG considerano che la scelta di introdurre l'uno o l'altro dipendano da:

- caratteristiche individuali del paziente;
- disponibilità locale

Sono disponibili attualmente dati limitati sull'uso a lungo termine di TAF e per quanto riguarda la sicurezza sul breve termine i dati disponibili indicano che se utilizzati in regimi non boosted TDF e TAF presentano un rischio simile di interruzione del trattamento per eventi avversi a carico del rene o di fratture ossee.

Tenuto conto dei dati limitati disponibili per TAF nei pazienti con eGFR<30 ml/min, il Panel estensore delle LG ha considerato che si debba:

a. prendere in considerazione come 1° scelta TAF vs TDF nei pazienti:

- a rischio elevato o che presentano IRC;
- che assumono farmaci nefrotossici o hanno una storia di tossicità da TDF;
- che presentano osteoporosi/osteopenia progressiva o hanno un indice FRAX elevato o che presentano fattori di rischio per osteoporosi;
- con storia di fratture da fragilità.

b. prendere in considerazione lo switch da TDF a TAF nei pazienti con:

- eGFR ≤ 60 ml/min;
- rapporto UP/C > 50 mg/mmol;
- assunzione concomitante di farmaci nefrotossici;
- precedente tossicità da TDF (tubulopatia prossimale)

Doravirina, analogamente a rilpivirina, è disponibile sia come monocomponente, da associare nella ART ad un backbone costituito da 2 NRTI, sia in associazione precostituita (in questo caso con gli NRTI tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina).

Sono attualmente pubblicati in esteso 3 RCT che ne hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza, rispettivamente:

a. in pazienti naïve alla ART senza storia di resistenza nota o documentata ai farmaci in studio:

- la non inferiorità rispetto a un inibitore delle proteasi boosted (darunavir/ritonavir), entambi in un regime di associazione con un backbone costituito da 2 NRTI nell'indurre la soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane di trattamento (studio DRIVE-FORWARD);

- la non inferiorità rispetto a efavirenz (stessa classe farmacologica), entrambi in un regime di associazione con il backbone costituito da tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) nell'indurre la soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane di trattamento (studio DRIVE- AHEAD).

Un'analisi per sottogruppi relativamente alla carica virale allo screening, sembra indicare che nei pazienti con carica virale >100.000 copie/ml (20% circa dei pazienti arruolati in entrambi gli studi) la non inferiorità rispetto al comparator sia raggiunta solo nello studio DRIVE- AHEAD. Tenuto conto del dato, che va comunque interpretato con cautela data la casistica poco numerosa dei pazienti, e della bassa barriera genetica di doravirina, in Francia la HAS ha considerato il farmaco una possibile alternativa a rilpivirina nei pazienti con viremia fino a 100.000 copie/ml. Nessuna limitazione è stata invece definita da AIFA in fase di negoziazione della rimborsabilità.

b. in pazienti in soppressione virologica da almeno 6 mesi con il regime ART in corso costituito da 2 NRTI + un farmaco anchor tra un inibitore delle proteasi boosted (PI-b), elvitegravir boosted (EVG/b), un NNRTI):

- la non inferiorità a 48 settimane dello switch immediato a doravirina/TDF/lamivudina (3TC) rispetto allo switch dopo 24 settimane dall'ingresso nello studio (studio DRIVE-SHIFT)

Il farmaco è risultato ben tollerato. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi principali osservati hanno riguardato la sfera neuropsichiatrica, come atteso per la classe degli NNRTI; tuttavia, essi sono risultati significativamente meno frequenti con doravirina rispetto ad efavirenz nello studio DRIVE-AHEAD dove costituivano l'endpoint primario di sicurezza.

Doravirina non modifica in modo clinicamente rilevante l'assetto lipidico.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Gli RCT principali su cui si è basata la registrazione di doravirina (studi DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD) ne hanno valutato efficacia e sicurezza in pazienti adulti con infezione da HIV-1, naïve alla ART, con carica virale ≥ 1.000 copie/ml, senza resistenza nota o documentata ai farmaci in studio.

L'obiettivo di entrambi gli studi era di dimostrare la non inferiorità di un regime ART contenente doravirina (DOR) rispetto al comparator, rappresentato da darunavir boosted con ritonavir in DRIVE-FORWARD e da efavirenz in DRIVE-AHEAD.

In entrambi gli studi, il margine predefinito di non inferiorità era pari a -10% sulla differenza assoluta tra i bracci nella percentuale di pazienti con risposta virologica confermata (HIV-RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (endpoint primario). L'analisi primaria è stata condotta nella popolazione FAS (full analysis set); è stata inoltre condotta una analisi confermativa per protocol.

Lo studio DRIVE-AHEAD prevedeva anche un endpoint primario di sicurezza rappresentato dalla percentuale di pazienti con eventi avversi neuropsichiatrici (sono state valutate 3 categorie specifiche: vertigini, alterazioni del sonno, alterazioni del sensorio), rispetto al quale lo studio si prefiggeva di dimostrare la superiorità di doravirina rispetto ad efavirenz.

La percentuale di pazienti in cui la carica virale a 48 settimane era <40 copie/ml rappresentava per entrambi gli RCT l'esito secondario principale.

Successivamente alla registrazione di doravirina è stato, inoltre, pubblicato un RCT (studio DRIVE-SHIFT) che ha valutato efficacia e sicurezza della associazione doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato nell'ambito dello switch da un precedente regime ART in pazienti in soppressione virologica stabile (HIV-RNA <40 copie/ml allo screening) da almeno 6 mesi e senza storia di fallimento virologico. Obiettivo dello studio era di dimostrare la non inferiorità in termini di percentuale di pazienti in risposta virologica alla settimana 48 dopo switch immediato a doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato (DOR/3TC/TDF) rispetto alla percentuale di pazienti in soppressione virologica alla settimana 24 nel braccio di switch posticipato dopo 24 settimane dalla randomizzazione. Il margine di non inferiorità predefinito era del -8% sulla differenza assoluta tra i bracci. L'analisi è stata condotta unicamente secondo ITT. Il protocollo dello studio prevedeva anche un confronto a 24 settimane dalla randomizzazione (switch vs mantenimento della ART in corso), ai fini di escludere un possibile effetto derivante da un eccesso di dropout non dipendenti dal trattamento nel braccio DOR per la maggior durata del periodo di osservazione (48 vs 24 settimane).

Principali risultati:

a. Studi in pazienti naïve alla ART senza storia di resistenza nota o documentata ai farmaci utilizzati:

DRIVE-FORWARD [N = 769 pazienti adulti con carica virale ≥ 1.000 copie/ml, ALP fino a 3xULN, ALT/AST fino a 5xULN, ClCr ≥ 50 ml/min; randomizzazione 1:1 a doravirina (DOR) + backbone o darunavir/ritonavir (DRV/r) + backbone, stratificazione dei pazienti in base ai livelli di HIV-1 RNA allo screening (\leq o > 100.000 copie/mL) e backbone [emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) o abacavir/lamivudine (ABC/3TC), durata: 96 settimane + 96 di estensione; pubblicati i dati a 48 settimane]

Percentuale di pazienti con risposta virologica confermata (HIV-RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (snapshot analysis)¹ nella popolazione per protocol (esito 1°): l'89,5% dei pazienti nel braccio DOR e l'87,4% nel braccio DRV/r erano in risposta virologica alla settimana 48; la non inferiorità della ART contenente DOR come anchor vs DRV/r è stata dimostrata: differenza assoluta tra i bracci +2,1%, 95% CI da -2,7% a +6,9% (margine di non inferiorità predefinito: -10%).

La percentuale di pazienti in cui la carica virale a 48 settimane era < 40 copie/ml (esito secondario principale) non è risultata significativamente diversa tra i bracci.

Analisi per sottogruppi in base alla carica virale allo screening pre-arruolamento:

HIV-1 RNA > 100.000 copie/ml (20,6% dei pazienti arruolati): la differenza assoluta tra braccio DOR e braccio DRV/r nella percentuale di pazienti con riduzione della carica virale è risultata pari al 3,0%, 95% CI da -11,2 a + 17,1. Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza superava il margine predefinito di non inferiorità di -10%.

DRIVE-AHEAD [N = 734 (728 valutati) pazienti adulti con carica virale ≥ 1.000 copie/ml, ClCr ≥ 50 ml/min; randomizzazione 1:1 a DOR/3TC/TDF o efavirenz (EFV)/FTC/TDF, stratificazione dei pazienti in base ai livelli di HIV-1 RNA allo screening (\leq o > 100.000 copie/mL) e presenza di coinfezione HBV e/o HCV, durata: 96 settimane + 96 di estensione; pubblicati i dati a 48 settimane]

Percentuale di pazienti con risposta virologica confermata (HIV-RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (snapshot analysis)¹ nella popolazione per protocol (esito 1°): 89,3% vs 85,8% l'89,3% dei pazienti nel braccio DOR/3TC/TDF e l'85,8% nel braccio EFV/FTC/TDF erano in risposta virologica alla settimana 48; la non inferiorità di DOR/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF è stata dimostrata: differenza assoluta tra i bracci +3,6%, 95% CI da -1,4% a +8,5% (margine di non inferiorità predefinito: -10%).

La percentuale di pazienti in cui la carica virale a 48 settimane era < 40 copie/ml (esito secondario principale) non è risultata significativamente diversa tra i bracci.

Analisi per sottogruppi in base alla carica virale allo screening pre-arruolamento:

HIV-1 RNA > 100.000 copie/ml (21% dei pazienti arruolati): la differenza assoluta tra braccio DOR/3TC/TDF e braccio EFV/FTC/TDF nella percentuale di pazienti con riduzione della carica virale è risultata pari al 5,6%, 95% CI da -8,3% a +19,5%. Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza era entro il margine predefinito di non inferiorità di -10%.

Percentuale di pazienti con eventi avversi (EA) neuropsichiatrici (3 categorie specifiche: vertigini, alterazioni del sonno, alterazioni del sensorio) (esito 1° di safety): la frequenza degli EA neuropsichiatrici nel complesso e di quelli che costituiscono le 3 categorie di safety individuate per l'esito 1° di sicurezza è risultata significativamente più bassa nel braccio DOR che nel braccio EFV. In particolare:

- percentuale di pazienti con almeno 1 EA neuropsichiatrico: 23,6% nel braccio DOR/3TC/TDF vs 56,9% nel braccio EFV/FTC/TDF, differenza assoluta tra i bracci: -33,2%, 95% CI da -39,8 a -26,4;
- percentuale di pazienti con vertigini: 8,8% vs 37,1%, rispettivamente; differenza assoluta tra i bracci: -28,3%, 95%CI da -34,0 a -22,5;
- percentuale di pazienti con alterazioni del sonno: 12,1% vs 25,5%, rispettivamente; differenza assoluta tra i bracci: -13,5%, 95% CI da -19,1 a -7,9;
- percentuale di pazienti con alterazioni del sensorio: 4,4% vs 8,2%, rispettivamente; differenza assoluta tra i bracci: -3,8%, 95% CI da -7,6 a -0,3.

¹ **Snapshot analysis:** i pazienti in soppressione virologica tra il 309 e il 378 giorno (finestra della 48° settimana) sono considerati un successo; i pazienti per cui mancano i dati relativi alla carica virale nella finestra della 48° settimana, che hanno interrotto il trattamento o che hanno cambiato trattamento prima della 48° settimana sono considerati fallimenti.

b. Studio DRIVE-SHIFT in pazienti in soppressione virologica da almeno 6 mesi con il regime ART in corso costituito da 2 NRTI + un farmaco anchor tra un inibitore delle proteasi boosted (PI-b), elvitegravir boosted (EVG/b), un NNRTI) [N = 670 pazienti adulti HIV-1+ in trattamento di mantenimento con ART contenente 2 NRTI + un farmaco anchor (PI-b, EVG/b, NNRTI) ed in soppressione virologica (HIV RNA < 40 copie/ml allo screening) da almeno 6 mesi e senza storia di fallimento virologico, ClCr ≥ 50 ml/min, randomizzazione 2:1 allo switch immediato a DOR/3TC/TDF vs switch a DOR/3TC/TDF dopo 24 settimane dalla randomizzazione, durata: 48 settimane]

Percentuale di pazienti con risposta virologica confermata (HIV-RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (snapshot analysis)¹ nel braccio switch precoce vs il braccio switch tardivo alla settimana 24 (esito 1°) nella popolazione ITT: il 90,8% dei pazienti nel braccio switch precoce aveva mantenuto la risposta virologica a 48 settimane vs il 94,6% alla settimana 24 nel braccio *switch* tardivo, con una differenza assoluta del -3,8%, 95% CI da -7,9 a +0,3. Non è stata condotta ai fini della valutazione della non inferiorità l'analisi confermativa nella popolazione per protocol.

Nel confronto condotto dopo 24 settimane dalla randomizzazione, il 93,7% dei pazienti nel braccio switch precoce aveva mantenuto la risposta virologica vs il 94,6% nel braccio switch tardivo.

1.5. Patisiran per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili:

- inserisce patisiran in Prontuario Terapeutico Regionale per l'indicazione: **“trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2.** Patisiran è qualificato da EMA come medicinale orfano ed AIFA, per tale indicazione, ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica; è stato classificato in classe H RNRL con prescrizione SSN da parte di Centri specialistici individuati dalle regioni, vincolata alla compilazione di un Registro AIFA di monitoraggio *web-based* in accordo con le condizioni di rimborsabilità, eleggibilità definite nella GU 24 del 30 gennaio 2020.
- decide di riunire un gruppo di lavoro che preveda la partecipazione del Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'Amiloidosi individuato presso l'ISBN della AUSL di Bologna, in quanto certificatore della maggior parte dei casi di amiloidosi ereditaria da transtiretina individuati in regione Emilia Romagna e di Professionisti (neurologo, cardiologo e genetista) coinvolti nel percorso di diagnosi e cura di questa malattia al fine di definire il posto in terapia di patisiran rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili (tafamidis) o di prossima commercializzazione (inotersen); dovrà inoltre essere definito un percorso regionale per la presa in carico di questi pazienti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR) è una malattia genetica rara, progressiva, multisistemica, autosomica dominante, causata da mutazioni (oltre 100) a carico del gene che codifica per la TTR. La transtiretina, nella forma di tetramero, viene prodotta principalmente dagli epatociti con funzione di trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo. Le mutazioni del gene rendono instabile il tetramero di transtiretina che tende a disaggregarsi in monomeri e dimeri con la formazione di fibrille di amiloide che si depositano nei tessuti (principalmente sistema nervoso periferico e autonomo ma anche tessuto cardiaco ed intestinale) determinando disfunzioni d'organo.

Le diverse mutazioni del gene TTR danno origine a quadri clinici anche molto diversi, in termini di manifestazioni prevalenti, età di esordio e velocità di progressione della malattia.

L'hATTR si presenta quindi con quadri fenotipici differenti a seconda delle mutazioni del gene coinvolte:

- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente neurologico (*Familial amyloidotic polyneuropathy*-FAP) - mutazione Val30Met (early o late onset);
- amiloidosi con interessamento quasi esclusivamente cardiologico (*Familial Amyloidotic Cardiomyopathy* -FAC) - mutazioni T60A, L111M, I68L e V122I.

Il trattamento richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, cardiologo, gastroenterologo) considerato che si tratta di una malattia sistemica, con coinvolgimento di più organi/apparati.

In molti pazienti la malattia non viene diagnosticata fino a quando le anomalie sensomotoria e autonoma iniziano a compromettere la deambulazione e la neuropatia è già di grado moderato. Nella forma cardiaca l'infiltrazione di amiloide porta all'ispessimento della parete cardiaca e a cardiomiopatia (insufficienza cardiaca per disfunzione diastolica e sistolica, nonché disturbi della conduzione e aritmie).

L'aspettativa di vita per questi pazienti è di 3-15 anni dall'insorgenza dei sintomi e dipende dal tipo di mutazione e dal quadro clinico (la sopravvivenza in media è di circa 5 anni).

L'esordio, in età adulta (in genere dopo i 40 anni), le conferisce una elevata probabilità di trasmissione e sono presenti zone endemiche in Portogallo, Francia, Svezia, UK e in Italia (Sicilia, Lazio, Puglia e Piemonte, Emilia-Romagna). La prevalenza stimata è di 1:100.000 abitanti.

Attualmente la terapia di riferimento dell'amiloidosi da transtiretina è rappresentata da farmaci stabilizzatori del tetramero di transtiretina:

- tafamidis (Vyndaquel® 20 mg cpr/die) con indicazione "nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica". Classe H RRL (internista neurologo, cardiologo- registro di monitoraggio web-based AIFA);
- diflunisal (FANS), farmaco di importazione in quanto NON in commercio in Italia.

Il trapianto di fegato (OLT) di fatto elimina la TTR mutata dalla circolazione ma non influenza la produzione epatica di TTR *wild type*, che continua a essere prodotta dal fegato trapiantato. L'OLT è efficace solo nel rallentare la progressione della malattia nei pazienti con esordio precoce (circa un terzo), specialmente in quelli con mutazione V30M e durata della malattia breve prima del trapianto. Di conseguenza, quasi i due terzi dei pazienti con amiloidosi da hATTR non sono eleggibili al trapianto.

Patisiran, un acido ribonucleico a doppio filamento (siRNA) che riconosce specificamente una sequenza geneticamente conservata non tradotta dell'intero mRNA di TTR *mutant* e *wild-type*, ne provoca la degradazione catalitica nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della TTR.

Nel principale studio registrativo ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo rispetto al placebo la progressione del danno neurologico a 18 mesi.

La somministrazione del farmaco avviene per via endovenosa e richiede una premedicazione con antistaminici (antiH1 e antiH2) e steroidi per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'infusione. Mancano attualmente dati di sicurezza a lungo termine.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Patisiran è il primo di una nuova classe di farmaci di siRNA. Si tratta di un acido ribonucleico a doppio filamento che agisce specificamente su una sequenza geneticamente conservata non tradotta dell'intero mRNA di TTR mutante e wild-type (short interference RNA, siRNA). E' formulato sotto forma di nanoparticelle lipidiche il cui scopo è distribuire il siRNA agli epatociti (fonte primaria della proteina TTR). Attraverso un processo naturale, che prende il nome di interferenza dell'RNA (RNAi), patisiran provoca la degradazione catalitica del mRNA di TTR nel fegato, con conseguente riduzione nei livelli sierici della proteina TTR.

Lo studio registrativo è un RCT di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (randomizzazione 2:1), che ha valutato l'efficacia e sicurezza di patisiran in 225 pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina (TTR) e polineuropatia (Studio APOLLO-Adamas D NEJM 2018).

I principali criteri di inclusione dello studio erano: età 18-85 anni; diagnosi di FAP (*Familial Amyloidotic polyneuropathy*) con documentata mutazione TTR; punteggio NIS (*Neuropathy Impairment Score*) da 5 a 130 (range da 0 a 244); punteggio PND (*Polyneuropathy Disability Score*) ≤ 3 ; K-Performance Status $> 60\%$; buona funzionalità renale ed epatica. Erano esclusi dallo studio i pazienti trapiantati di fegato o in lista per trapianto, i pazienti affetti da neuropatie autoimmuni, con diabete di tipo 1 o 2, con scompenso in classe NYHA 3 o 4 o con infezioni attive, in trattamento con antibiotici o antivirali.

Patisiran è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 0,3 mg/kg ogni 3 settimane (n=148 pazienti) con un'infusione della durata di circa 70 minuti; la somministrazione era preceduta da una premedicazione (almeno 60 min. dall'infusione di patisiran) con steroidi ev, paracetamolo orale, farmaci anti-H2 per via orale (es: ranitidina, famotidina) e anti-H1 per via endovenosa oppure orale (es: difenidramina oppure se non tollerata, cetirizina).

L'esito primario è stato valutato dopo 18 mesi di trattamento come variazione dal baseline dello score NIS +7 variabili neurofisiologiche (mNIS+7). Si tratta di un indice composito specificatamente sviluppato, ma non validato, per valutare la progressione del danno neurologico; valuta la polineuropatia nelle sue componenti motoria, sensitiva e autonoma attraverso esami clinici e strumentali: debolezza muscolare e riflessi degli arti inferiori e superiori e dei nervi craniali; misure di conduzione di piccole e grandi fibre nervose; test di sensibilità tattile e termodolorifica; test di ipotensione posturale. Lo score varia da 0 a 304 punti ed il punteggio più elevato è indicativo di maggiore compromissione.

Tra i principali esiti secondari sono stati valutati il Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy [Norfolk QOL-DN] (da -4 a 136) e il NIS-weakness (da 0 a 192) dove un punteggio più elevato è indicativo di una maggiore compromissione della qualità della vita correlata alla neuropatia nel primo caso e della forza muscolare nel secondo caso.

Risultati.

Lo studio è stato completato dall'82% dei pazienti arruolati con differenze nella frequenza di abbandono fra i due bracci (37,7% dei pazienti nel gruppo placebo rispetto al 7,4% del gruppo patisiran), principalmente per la progressione, peraltro attesa, della malattia. A 18 mesi il punteggio mNIS+7 si è ridotto mediamente di 6 punti circa nel braccio Patisiran ed è aumentato di 28 punti circa nel braccio placebo; patisiran ha dimostrato di essere superiore al placebo: la differenza media assoluta tra i bracci era pari a 34 punti, [IC95% da -39,86 a -28,13]. L'efficacia era visibile a partire dal 9° mese di trattamento. Quando sono stati analizzati i singoli domini del punteggio mNIS+7 si è osservata una differenza statisticamente significativa a favore di patisiran per la componente che misura la forza muscolare (NIS-W scala 0-192; differenza assoluta: -17,87, [IC95% da -22,32 a -13,43]) e la sensibilità (QST scala 0-80; differenza assoluta: -13,05, [IC95% -16,3 a -9,8]) ma non sullo score che misura la compromissione dei riflessi (NSI-R scala 0-20). Tali miglioramenti erano indipendenti dall'età d'insorgenza dei sintomi (> o < a 50 anni), dal tipo di mutazione (V30 M o altra mutazione), dalla presenza di compromissione cardiaca e dal precedente trattamento con farmaci stabilizzanti. Rispetto al Norfolk-Quality of Life score (esito secondario) si è osservata una differenza statisticamente significativa a favore di patisiran già a partire dal 9° mese di trattamento.

Sicurezza

Complessivamente il 97% dei pazienti in entrambi i bracci ha riportato eventi avversi di grado lieve o moderato.

Nel report dello studio gli eventi avversi (EA) sono riportati solo in modo descrittivo, senza valutazione statistica delle differenze numeriche osservate tra i bracci.

Gli eventi avversi numericamente più frequenti nel gruppo patisiran rispetto a quello di controllo sono stati edema periferico (30% vs 22%) e reazioni legate all'infusione (19% vs 9%), entrambe classificate come di grado lieve o moderato; la frequenza di reazioni legate all'infusione sembra diminuire nel tempo. Gli EA descritti per patisiran come comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sono: spasmi muscolari, dispnea, artralgia e infezioni naso-faringee. Si sono verificati 7 decessi nel gruppo patisiran e 6 nel gruppo placebo. Le cause della morte erano principalmente di natura cardiovascolare e riconducibili alla patologia di base. L'incidenza di eventi avversi cardiaci è risultata simile in entrambi i gruppi con una frequenza di aritmie più bassa nel braccio in trattamento con patisiran (19%) rispetto al braccio trattato con placebo (29%). Infine, durante lo studio non sono state osservate modificazioni clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, quali alterazioni della conta piastrinica o della funzionalità epatica o renale.

2.1. Denosumab in prevenzione primaria delle fratture (Nota 79): allargamento della prescrizione agli specialisti oncologi. Conclusione della valutazione

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver approfondito le prove di efficacia e sicurezza disponibili per denosumab in prevenzione primaria delle fratture nei pazienti sottoposti a blocco ormonale adiuvante (donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma della prostata) ha espresso parere favorevole ad estendere agli specialisti oncologi la possibilità di prescrizione del farmaco attraverso il registro web based AIFA.

Nell'attesa che l'Agenzia del Farmaco aggiorni il registro web based per includere gli oncologi tra i prescrittori previsti, gli specialisti oncologi potranno comunque prescrivere il farmaco.

La CRF raccomanda che nella decisione di utilizzare denosumab o i bifosfonati, entrambi collocati in 1° scelta nella prevenzione primaria delle fratture nei pazienti in blocco ormonale adiuvante, si consideri insieme alle preferenze del/della paziente anche il rapporto costo/opportunità.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Con propria determina, AIFA alla fine del 2015 ha esteso la possibilità di prescrivere denosumab 60 mg s.c. anche agli oncologi (G.U. n. 279 del 30 novembre 2015). Inoltre, la Nota 79 (revisione di marzo 2017, G.U. n. 75 del 30 marzo 2017) prevede, coerentemente, la prescrizione anche da parte di questi specialisti in particolare per l'uso in prevenzione primaria delle fratture in pazienti sottoposti a blocco ormonale adiuvante.

Tuttavia, il Registro web del farmaco non è finora stato allineato alle decisioni assunte dalla Agenzia. A questo proposito la segreteria scientifica della CRF ha segnalato l'anomalia all'Ufficio registri di AIFA e si è in attesa dell'allineamento del registro in modo che includa anche lo specialista oncologo tra le figure autorizzate alla prescrizione. Esiste comunque la possibilità di prescrivere anche per lo specialista oncologo sulla base della decisione regionale.

Relativamente al ruolo in terapia di denosumab rispetto ai bifosfonati nel setting della prevenzione primaria delle fratture nei pazienti oncologici, va considerato che la Nota 79 pone sia denosumab che i bifosfonati come 1° scelta per la prevenzione primaria delle fratture nei pazienti sottoposti a blocco ormonale. Vari RCT hanno evidenziato che sia i bifosfonati che denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta dal blocco ormonale e che potrebbero avere anche un ruolo adiuvante (di prevenzione delle metastasi).

La CRF, dopo aver rivalutato le prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili per gli agenti antiassorbitivi in corso di terapia adiuvante e le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali, ha osservato che nella scelta di iniziare il trattamento con bifosfonati o denosumab occorre tenere in considerazione oltre alle caratteristiche/preferenze del singolo paziente i seguenti elementi:

- la durata della terapia antiassorbitiva dovrebbe essere auspicabilmente coerente con quella del blocco ormonale;
- dalla analisi degli studi pubblicati sull'uso di bifosfonati e denosumab in pazienti sottoposti in adiuvante a blocco ormonale si può concludere che:
 - o nelle pazienti con carcinoma della mammella in blocco ormonale adiuvante, non sono disponibili studi di confronto diretto tra bifosfonati e denosumab e non è quindi possibile stabilire l'efficacia relativa di tali principi attivi.
Gli studi disponibili per i bifosfonati ne hanno dimostrato l'efficacia vs placebo sulla mineralizzazione dell'osso (misurata mediante DXA) ma non sulla prevenzione delle fratture.
Uno studio condotto su circa 3.400 pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi in adiuvante ha dimostrato l'efficacia di denosumab vs placebo in termini di riduzione sia della demineralizzazione dell'osso (DXA) che del rischio fratturativo (Gnant M et al Lancet 2015)
 - o nei pazienti con carcinoma della prostata in blocco ormonale adiuvante, sia denosumab che i bifosfonati si sono dimostrati efficaci vs placebo in termini di riduzione della demineralizzazione ossea (misurata mediante DXA). In uno studio di piccole dimensioni (234 pazienti) di confronto testa a testa (Doria et al. Minerva Urologica e Nefrologica 2017), condotto in pazienti sottoposti a blocco ormonale adiuvante per carcinoma della prostata, che avevano una storia di almeno 1 evento fratturativo pregresso (quindi in prevenzione secondaria), la differenza nella frequenza di nuove fratture tra denosumab ed alendronato non è risultata statisticamente significativa;
- Le LG ESMO (2014) raccomandano di iniziare la terapia antiassorbitiva nei pazienti sottoposti a blocco ormonale se il T score < -2,0 oppure se sono presenti almeno 2 fattori di rischio clinici per frattura e considerano di scelta i bifosfonati, mentre denosumab è considerato una alternativa in alcuni pazienti (per entrambi i farmaci le LG formulano una raccomandazione I, B);

- Le LG internazionali della Endocrine Society (update 2020) sul trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa, prodotte con la metodologia GRADE, raccomandano di iniziare la terapia antiassorbitiva in tutte le donne ad alto rischio di frattura con i bifosfonati (raccomandazione positiva forte). Denosumab rappresenta una alternativa (raccomandazione positiva forte). Indipendentemente dalla scelta, la terapia dovrà essere associata ad una supplementazione di calcio e vitamina D e dovrà essere rivalutata ai fini della prosecuzione dopo un periodo di 3-5 anni (bifosfonati) o 5-10 anni (denosumab). Nel caso si decida di sospenderla, denosumab deve essere seguito, per un periodo di tempo adeguato, dal trattamento con altri antiassorbitivi in quanto i dati disponibili indicano un aumento della perdita minerale ossea alla sospensione del farmaco con conseguente aumento del rischio fratturativo (raccomandazione di buona pratica clinica).
- I bifosfonati sono disponibili sia in formulazione orale, somministrabile quotidianamente oppure settimanalmente, che (zoledronato) in formulazione ev che prevede una infusione/anno. Denosumab è somministrabile per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi;
- Per quanto riguarda gli eventi avversi i principali per i bifosfonati riguardano l'apparato gastroenterico per la via orale (comparsa/accentuazione di esofagite, che può essere minimizzata con l'assunzione della compressa con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti) e una sindrome acuta similinfluenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che si osserva comunemente in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.
Con l'uso di bisfosfonati o denosumab sono state segnalate raramente fratture atipiche del femore, spontaneamente o dopo un trauma. Sia la terapia con bifosfonati che con denosumab è stata inoltre associata, anche se raramente, alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella. Solo denosumab, alla interruzione del trattamento, sembra associarsi ad un aumento dell'attività osteoclastica "di rimbalzo" con un conseguente aumento della perdita minerale ossea e del rischio fratturativo.

2.2 Vareniclina per la disassuefazione da fumo: conclusione della valutazione

DECISIONE DELLA CRF

La CRF acquisito il parere del Coordinamento regionale dei Centri antifumo (CAF) inserisce vareniclina in PTR e contestualmente definisce i seguenti criteri per la prescrizione ed erogazione del farmaco:

- **l'utilizzo di vareniclina, secondo i criteri di eleggibilità definiti dal Piano terapeutico cartaceo AIFA deve avvenire all'interno di un programma di disassuefazione dal fumo definito dal CAF stesso per ciascun paziente;**
- **la prescrizione può avvenire unicamente all'interno dei CAF in cui è garantita la presenza di un medico;**
- **l'erogazione può avvenire esclusivamente attraverso la Distribuzione Diretta.**

Ai fini di assicurare un follow up adeguato dei pazienti, la CRF ha concordato con i CAF la individuazione di un Centro prescrittore per provincia, prevedendo comunque ove necessario per motivazioni logistiche la possibilità di individuare più di un Centro. I Centri sono individuati dal Servizio Assistenza Territoriale con il supporto del Coordinamento regionale dei CAF, tenendo conto dei criteri sopra riportati.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vareniclina nella riunione del 17 ottobre 2019 (vedi verbale), con le seguenti conclusioni:

“La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vareniclina e considerato che:

- la terapia farmacologica per la cessazione del fumo ha dimostrato di avere una maggiore probabilità di successo quando utilizzata nell'ambito di programmi che ne prevedono l'utilizzo in affiancamento alla terapia comportamentale “ad alta intensità”;
- quando per il raggiungimento dell'obiettivo è necessario un grosso sforzo di volontà e una forte motivazione, è dimostrato che; non fare alcuno sforzo economico può influenzare negativamente il raggiungimento dell'obiettivo ed il suo mantenimento nel tempo;

ritiene che ai fini del raggiungimento e mantenimento della cessazione dal fumo, la terapia farmacologica debba essere inserita nel contesto di un percorso strutturato di presa in carico del singolo paziente da parte dei Centri antifumo.

La Commissione concorda, pertanto, di procedere con l'inserimento del farmaco in PTR solo dopo aver definito tale percorso in accordo con i referenti dei Centri antifumo della Regione.”

La CRF ha di conseguenza definito in accordo con il Coordinamento regionale dei Centri antifumo (CAF) il contesto di utilizzo del farmaco ed i requisiti che i Centri devono possedere ai fini della sua prescrizione.

Ha, inoltre, acquisito il parere del Coordinamento dei CAF rispetto alla individuazione dei Centri prescrittori nell'ottica di assicurare una prescrizione appropriata ed un follow up puntuale dei pazienti che verranno trattati.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 30 aprile 2020