



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 20 ottobre 2022 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.ssa Silvia Chiesa, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Dott.ssa Nilla Viani.

Il Prof. Carlo Ferrari ha partecipato fino alle ore 15.30, il Dr. Giovanni Pinelli fino alle 17.15 ed il Dr. Marco Fusconi fino alle 17.40.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

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

1.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

TUMORE MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO METASTATICO

DECISIONE DELLA CRF

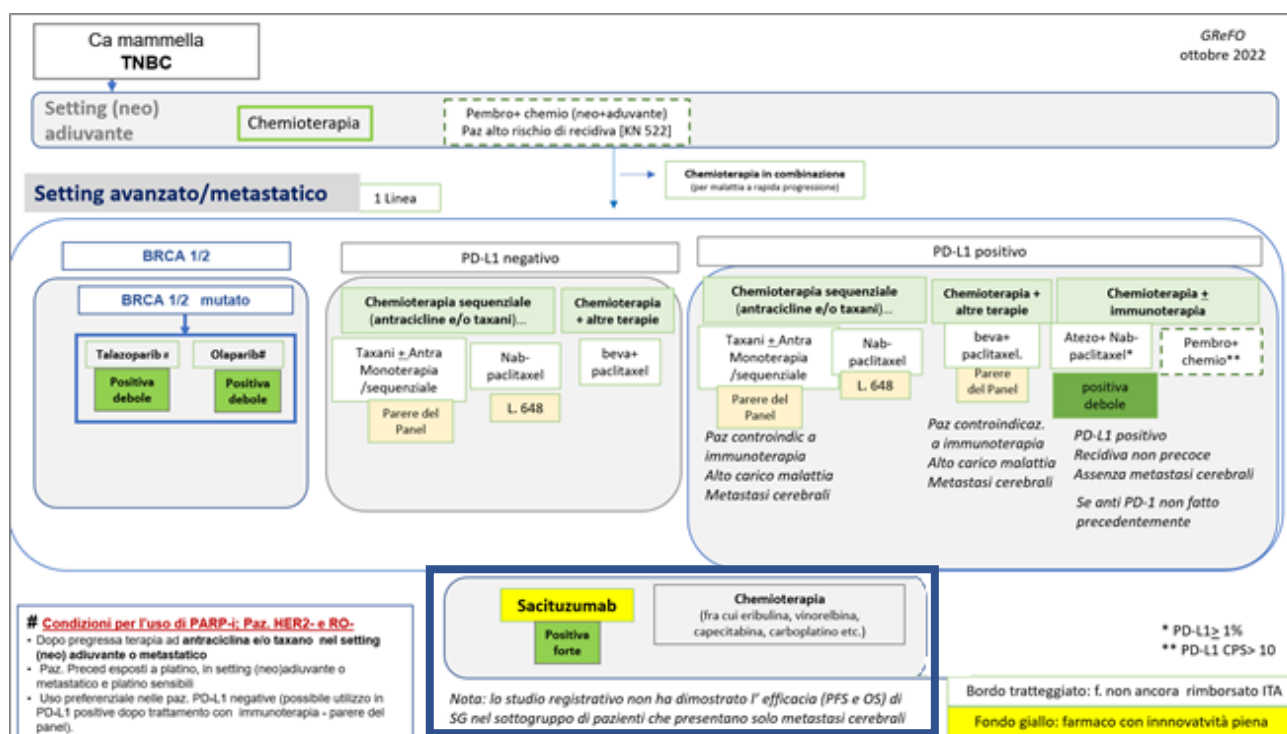
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per sacituzumab govitecan in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico (metastatic triple negative breast cancer , mTNBC) o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato. Il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. È riconosciuta a sacituzumab govitecan l’innovatività 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: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/55_TRODELVY_scheda_innovativita_GRADE.pdf .

Trattamento: sacituzumab govitecan

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata, **sacituzumab govitecan** in monoterapia **deve essere utilizzato**”.

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

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia di sacituzumab nel trattamento del tumore mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. A sacituzumab govitecan è riconosciuta l'innovatività'.

CARCINOMA ENDOMETRIALE AVANZATO O RICORRENTE

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per dostarlimab in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime 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. Il farmaco 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 non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività di dostarlimab, pubblicata sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/22_JEMPERLI_scheda_innovativita_GRADE.pdf.

Trattamento: dostarlimab

Raccomandazione: "Nelle pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino, **dostarlimab** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".

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

TERAPIA DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) METASTATICO

DECISIONE DELLA CRF

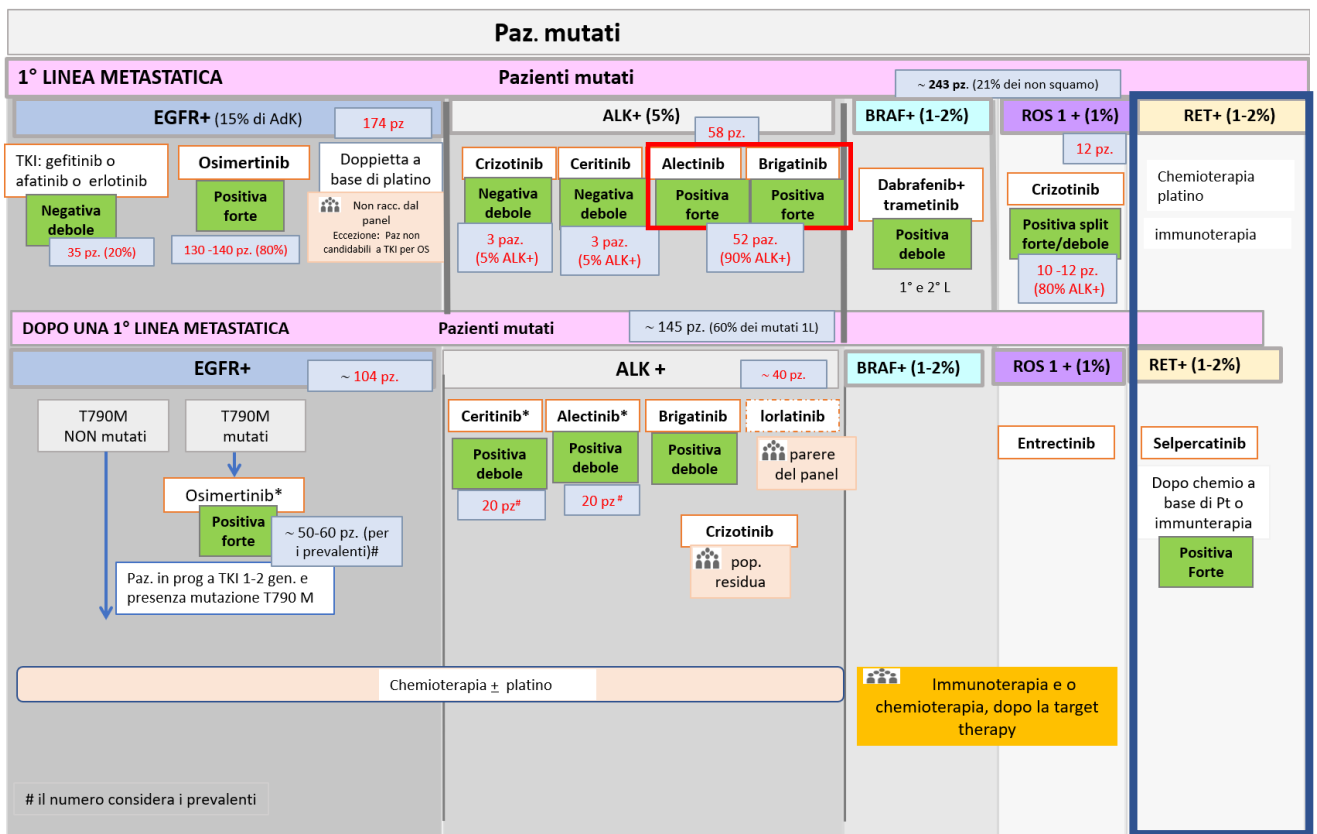
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per selpercatinib in monoterapia per il “trattamento degli adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o 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. Selpercatinib è classificato in classe H RNRL e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Al farmaco non è stata riconosciuta l’innovatività. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell’innovatività di selpercatinib, pubblicata sul sito di AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/44_RETSEVMO_tiroide_midollare_scheda_innovativa_GRADE.pdf.

Trattamento: selpercatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, **positivo alla fusione di RET** che richiede terapia sistemica **dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino**, selpercatinib deve essere utilizzato”.

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

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, dopo una prima linea metastatica, in pazienti positivi alla fusione di RET (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento.
Cornice rossa: costo/opportunità

TUMORI BASOCELLULARI LOCALMENTE AVANZATI O METASTATICI

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per cemiplimab in monoterapia per il “trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento dell’estensione di indicazione in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Cemiplimab 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.

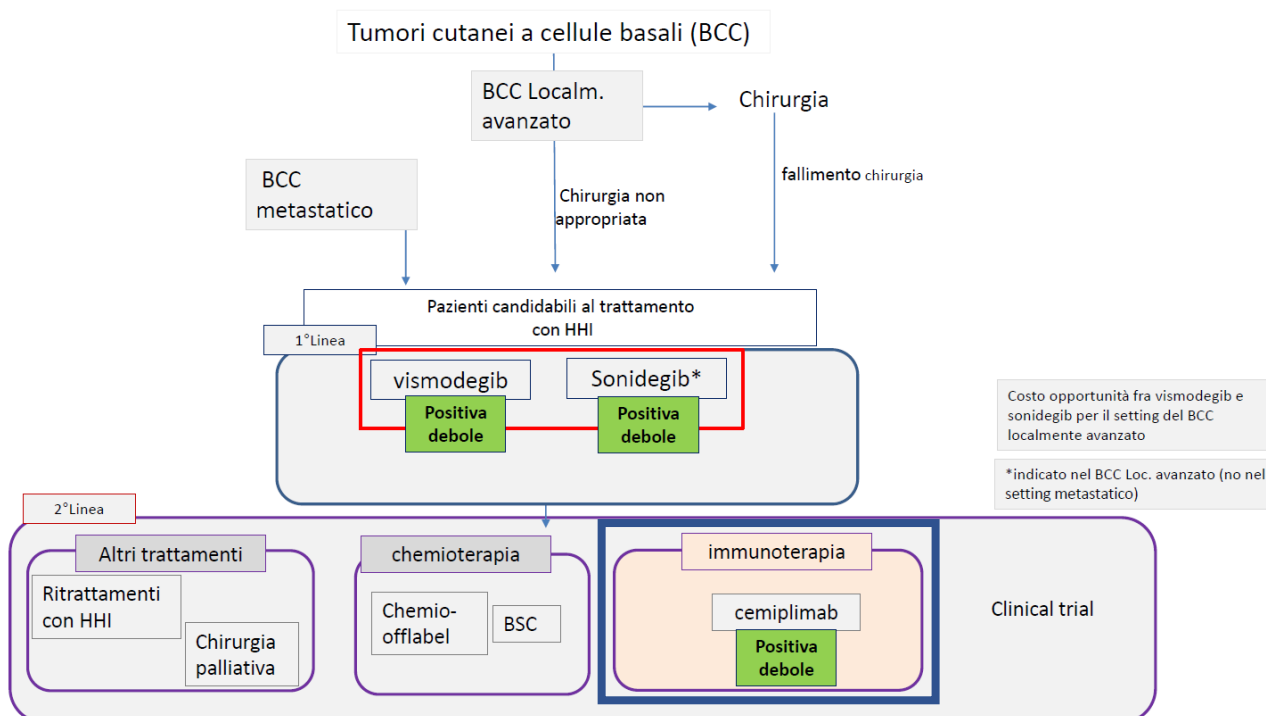
In accordo con quanto deciso per vismodegib e sonidegib la CRF ritiene che la prescrizione di cemiplimab (per le indicazioni autorizzate e inserite in PTR) debba avvenire nell’ambito di gruppi multidisciplinari formalizzati che comprendano chirurghi, oncologi e dermatologi; la scelta del prescrittore nell’ambito del gruppo multidisciplinare potrà essere definita in rapporto alle condizioni locali e garantire la somministrazione del farmaco e per cemiplimab anche l’inserimento della prescrizione nel Data Base oncologico. In assenza di formalizzazione del gruppo multidisciplinare la prescrizione dovrà essere a carico dell’oncologo.

Trattamento: cemiplimab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore **basocellulare localmente avanzato o metastatico** (laBCC o mBCC) la cui malattia è progredita o che sono intolleranti a un inibitore del pathway di Hedgehog (HHI: vismodegib, sonidegib), **cemiplimab** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Figura 3. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei tumori basocellulari localmente avanzati o metastatici (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento.
Cornice rossa: costo/opportunità

1.2. Esketamina spray nasale per il trattamento del disturbo depressivo maggiore resistente alla terapia **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di esketamina spray nasale in PTR per l'indicazione approvata e rimborsata SSN "in combinazione con un SSRI o un SNRI, per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a grave". Il farmaco è classificato in classe H ed è collocato nella Sezione A della Tabella dei medicinali di cui al DPR 309/90. La prescrizione deve avvenire mediante la Scheda cartacea AIFA e la compilazione della ricetta ministeriale a ricalco; devono, inoltre, essere ottemperati gli obblighi di legge associati alla collocazione nella Tabella di cui sopra.

La CRF ritiene che i Dipartimenti di Salute Mentale interessati alla prescrizione di esketamina spray nasale debbano garantire:

- gli obblighi stabiliti dal DPR 309/90 rispetto alla movimentazione ed erogazione;
- la modalità di somministrazione del farmaco prevista in RCP per la fase di induzione e di mantenimento, secondo cui il farmaco deve essere autosomministrato da parte del paziente sotto la diretta supervisione di un operatore sanitario e l'assunzione deve essere seguita da un periodo di osservazione post-somministrazione. Tale modalità implica che il trattamento venga iniziato in un setting che assicuri la presenza di personale medico ed infermieristico adeguati a poter garantire che l'osservazione del paziente avvenga sia in fase di somministrazione che successivamente, per un periodo di tempo adeguato al monitoraggio dei principali eventi avversi associati al trattamento (in particolare le variazioni pressorie e la dissociazione) ed al loro trattamento, ove clinicamente necessario.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La depressione è uno dei disturbi mentali con la maggiore prevalenza nella popolazione generale; il WHO stima una prevalenza globale nella popolazione di circa il 4,4%-5%.

L'incidenza annuale del disturbo depressivo maggiore (MDD), che ne rappresenta la forma più grave, si approssima al 3%.

L'MDD è associato ad una sostanziale disfunzione psicosociale, a sofferenza personale profonda, ad un rischio di suicidio aumentato ed a ricorrenza degli episodi depressivi.

Il 10-30% dei pazienti con MDD non rispondono adeguatamente alla terapia con antidepressivi.

I pazienti che non hanno risposto ad almeno 2 diversi antidepressivi, somministrati ad una dose adeguata per una durata adeguata, nell'episodio depressivo in corso sono definiti affetti da depressione resistente al trattamento (TRD).

La TRD è associata ad aumento di comorbidità e mortalità, ad un maggiore utilizzo di risorse dell'assistenza sanitaria, a probabilità ridotte di remissione, a tassi di recidiva più elevati e ad una comparsa più rapida delle recidive stesse¹.

Esketamina è l'enantiomero S della ketamina, è disponibile come spray nasale per autosomministrazione da parte del paziente in un ambiente adeguato, come dettagliatamente descritto nell'RCP, con supervisione da parte di un operatore sanitario durante il trattamento e nel periodo post-trattamento per un tempo adeguato a monitorare l'insorgenza di eventi avversi e a garantirne il trattamento, in particolare dissociazione e picchi ipertensivi. Secondo quanto previsto in RCP, il paziente può lasciare il contesto sanitario quando è considerato clinicamente stabile.

¹ Nello studio STAR-D, uno studio di fase IV condotto per valutare la risposta al trattamento con antidepressivi o terapia cognitiva in pazienti ambulatoriali con depressione maggiore ed una risposta inadeguata alla terapia con un primo antidepressivo, dopo due linee di trattamento con antidepressivi, i tassi di remissione sono scesi al 14%.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione EMA di esketamina spray nasale si è basata principalmente sui risultati di 5 studi registrativi di cui 3 (studi TRANSFORM 1, 2 e 3) a breve termine e 2 a lungo termine (studi SUSTAIN 1 e 2).

In particolare:

Studi TRANSFORM (a breve termine): si tratta di 3 RCT che hanno confrontato esketamina con placebo in add on ad un antidepressivo orale appartenente alla classe degli SSRI o degli SNRI [TRANSFORM-1: Fedgchin M et al. *Neuropsychopharmacol* 2019; TRANSFORM-2: Popova V et al. *Am J Psychiatry* 2019; TRANSFORM-3: Ochs-Ross R et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020]. Tutti i 3 studi sono durati 4 settimane ed hanno arruolato pazienti con MDD resistente al trattamento; l'esito primario era rappresentato, per tutti, dalla variazione del punteggio totale sulla scala MADRS a 28 giorni vs baseline. Negli studi TRANSFORM 1 e 2 è stato valutato, come esito secondario principale, il tasso di risposta precoce al giorno 2 mantenuta al giorno 28²; tutti e tre gli studi TRANSFORM hanno valutato come esito secondario la percentuale di pazienti responder³ e la percentuale di pazienti in remissione⁴, sulla base del MADRS score.

Le principali differenze tra i tre studi riguardano:

- l'età dei pazienti arruolati: negli studi TRANSFORM 1 e 2 era previsto l'arruolamento di pazienti di età compresa tra 16 e 64 anni, nello studio TRANSFORM-3 ≥ 65 anni. Tale scelta è giustificata dall'intenzione di valutare l'efficacia del farmaco in popolazioni con storia di durata di malattia diversa: i pazienti over 65 hanno una maggiore probabilità di presentare una storia di malattia di maggior durata. In questa tipologia di pazienti inoltre la refrattarietà agli antidepressivi si traduce in un aumento del rischio di non rispondere in modo adeguato ad un successivo trattamento antidepressivo;
- i regimi di esketamina impiegati: 2 dosaggi fissi di mantenimento (56 o 84 mg 2 volte/settimana) in TRANSFORM-1, flex dose in base a risposta e tollerabilità in TRANSFORM 2 e 3 (posologia massima: 84 mg 2 volte/settimana)

Dal punto di vista della resistenza alla terapia, la maggior parte dei pazienti arruolati nei 3 studi era resistente a 2-3 principi attivi e ad almeno 2 classi diverse di antidepressivi.

Di seguito sono riportati i PICOT dei 3 studi (Figura 4 e Figura 5)

Figura 4. PICOT degli studi short term TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2, condotti in pazienti con MDD resistente al trattamento con antidepressivi di età compresa tra 18 e 64 anni:

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Outcome 1°	Durata trattam.
Pazienti con MDD farmaco resistente						
TRANSFORM-1 (Fedgchin m et al. <i>Neuropsychopharmacol</i> 2019) RCT doppio cieco multicentrico Randomizzazione: 1:1:1 Stratif. In base al tipo di antidepressivo (SSRI o SNRI) 3 fasi: (1) screening/osservazione (4 wks), (2) trattamento (4 wks) e (3) follow-up (fino a 24 wks)	342	età 18-64 aa. (media 46 aa, 70% F) , MDD ricorrente o singolo episodio di MDD (≥ 2 aa) confermato dal MINI*, senza sintomi psicotici associati, depressione moderata/grave all'ingresso nello studio (Inventory of Depressive Symptomatology total score ≥ 34 e MADRS total score ≥ 28) (MADRS score medio 37,6), mancata risposta** a ≥ 1 antidepressivo durante l'episodio depressivo in corso documentata sulla base della storia clinica + mancata risposta ad un diverso antidepressivo durante la fase (1).	Esketamina spray (ES): -56 mg 2 v/sett. N = 115 -84 mg 2 v/sett. N = 114	Placebo (P) N = 113	Δ MADRS total score	4 sett.
I pz hanno assunto esketamina o placebo in aggiunta ad un antidepressivo, assunto in aperto e scelto tra le seguenti opzioni: duloxetine, escitalopram, sertraline e venlafaxine extended release, limitatamente ai p.a. a cui il pz non era risultato resistente o intollerante.						
TRANSFORM-2 (Popova V et al. <i>Am J Psychiatry</i> 2019) RCT doppio cieco, multicentrico Randomizzazione 1:1 Stratif. In base al tipo di antidepressivo (SSRI o SNRI) 3 fasi: (1) screening/osservazione (4 wks), (2) trattamento (4 wks) e (3) follow-up (fino a 24 wks)	223	età 18-64 aa. (media 46 aa, 62% F) , MDD ricorrente o singolo episodio di MDD (≥ 2 aa) confermato dal MINI*, senza sintomi psicotici associati, depressione moderata/grave all'ingresso nello studio (Inventory of Depressive Symptomatology total score ≥ 34) [MADRS score medio 37,1], mancata risposta** a ≥ 2 antidepressivi durante l'episodio depressivo in corso di cui 1 osservata prospetticamente.	ES flexible dose (56 mg 2 v/sett., con possibilità di incrementare a 84 mg 2 v/sett. entro il gg 15), n = 114	P N = 109	Δ MADRS total score	4 sett.
I pz hanno assunto esketamina o placebo in aggiunta ad un antidepressivo, assunto in aperto e scelto tra le seguenti opzioni: duloxetine, escitalopram, sertraline e venlafaxine extended release, limitatamente ai p.a. a cui il pz non era risultato resistente o intollerante.						

* MINI = Mini-International Neuropsychiatric Interview aa. = anni wks = weeks.

** la mancata risposta era definita come un miglioramento $\leq 25\%$ del MADRS total score nel periodo tra la settimana 1 e la settimana 4 ed un MADRS total score ≥ 28 alle settimane 2 e 4.

² Miglioramento $\geq 50\%$ del MADRS total score rispetto al baseline con insorgenza al giorno 2 e mantenuta al giorno 28.

³ Responder = il paz. era considerato responder se aveva ottenuto un miglioramento $\geq 50\%$ del MADRS total score rispetto al baseline.

⁴ Remissione = un paziente era considerato in remissione quando il MADRS total score era ≤ 12 punti.

Figura 5. PICOT dello studio short term TRANSFORM-3, condotto in pazienti con MDD resistente al trattamento con antidepressivi di età ≥65 anni.

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Outcome 1°	Durata trattam.
Pazienti con MDD farmaco resistente						
TRANSFORM-3 (Ochs-Ross R et al. Am J Geriatr Psychiatry 2020) RCT doppio cieco, multicentrico Randomizzazione 1:1 Stratif. In base al tipo di antidepressivo (SSRI o SNRI) 3 fasi: (1) screening/osservazione (4 wks), (2) trattamento (4 wks) e (3) follow-up (2 wks)	138	Età ≥65 aa. (media 70 aa., 62% F), MDD ricorrente moderata/grave (MMSE total score ≥25) [MADRS total score medio 35,2] o singolo episodio di MDD (≥2 aa) confermato dal MINI*, senza sintomi psicotici, mancata risposta** a ≥2 antidepressivi durante l'episodio depressivo in corso	ES flexible dose (28 mg scalati a 56 o 84 mg 2 v/sett. In base ad efficacia e tollerabilità), n = 72	P N = 66	Δ MADRS total score	4 sett.
			I pz hanno assunto esketamina o placebo in aggiunta ad un antidepressivo, assunto in aperto e scelto tra le seguenti opzioni: duloxetine, escitalopram, sertraline e venlafaxine extended release, limitatamente ai p.a. a cui il pz non era risultato resistente o intollerante.			

* MINI = Mini-International Neuropsychiatric Interview wks = weeks.

**la mancata risposta era definita come un miglioramento ≤25% del MADRS total score nel periodo tra la settimana 1 e la settimana 4 ed un MADRS total score ≥28 alle settimane 2 e 4.

Principali risultati:

Variazione del MADRS total score a 28 giorni vs baseline (esito primario):

Studi TRANSFORM 1 e 2 (pazienti "under 65")

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2	
	ES 56 mg TIW n = 115	ES 84 mg TIW n = 114	P n = 113	ES flexible dose (56->84 mg TIW**) n = 114	P n = 109
MADRS total score medio al baseline	37,4	37,8	37,5	37,0	37,3
Δ vs baseline a 4 settimane	-19,0	-18,8	-14,9	-21,4	-17,0
Differenza ES vs P [95% CI]	- 4,1 [-7,67 a -0,49]*	- 3,2 [-6,88 a +0,45] NS	---	- 4,0 [-7,31 a -0,64]	---

ES = esketamina spray nasale P = placebo NS = non statisticamente significativo TIW =twice in week

*nello studio TRANSFORM-1 l'ordine gerarchico di valutazione dei risultati prevedeva la valutazione della dose più alta prima di quella inferiore; ES 84 mg TIW non ha dimostrato la superiorità vs placebo.

** il 66,7% dei pazienti era in trattamento con la dose più alta al giorno 28.

Nello studio TRANSFORM-1 esketamina alla posologia di 84 mg/2 volte settimana (TIW) non è risultata superiore al placebo. La differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa solo per la dose più bassa (56 mg TIW); tuttavia, l'ordine gerarchico di valutazione dei risultati prevedeva che la dose più alta venisse valutata prima della dose più bassa, inoltre l'intervallo di confidenza intorno alla stima puntuale della differenza tra la dose più bassa ed il placebo è risultata ampia, pertanto il dato appare incerto.

Nell studio TRANSFORM-2, in cui esketamina è stata somministrata secondo una posologia flessibile, adattata in base ad efficacia e tollerabilità, la superiorità rispetto al placebo è stata dimostrata. La differenza assoluta rispetto al placebo (in add on alla terapia con antidepressivo per os) è stata pari a 4 punti, paragonabile a quanto osservato in TRANSFORM-1. Anche in questo caso va osservato che l'intervallo di confidenza intorno alla stima puntuale della differenza verso placebo è risultata ampia.

Studio TRANSFORM-3 (pazienti “over 65”)

	TRANSFORM-3	
	ES flexible dose (28 -> 56->84 mg TIW) n = 72	P n = 66
MADRS total score medio al baseline	35,5	34,8
Δ vs baseline a 4 settimane	-10,0	-6,3
Differenza ES vs placebo [95% CI]	- 3,6 [-7,20 a +0,07] NS	---

Nello studio TRANSFORM-3, in cui esketamina è stata somministrata secondo una posologia flessibile, adattata in base ad efficacia e tollerabilità, in pazienti over 65 con MDD refrattari alla terapia con antidepressivi, la superiorità rispetto al placebo non è stata dimostrata.

Il report dello studio ha incluso una analisi per sottogruppi sulla base della quale il risultato sembra essere trascinato dai pazienti over 75 e dall'età alla diagnosi di depressione (<55 anni o ≥55 anni). Va comunque considerato che lo studio ha arruolato un numero piccolo di pazienti e ciò non consente di trarre conclusioni certe rispetto alla trasferibilità clinica dei risultati osservati.

Tasso di risposta precoce al giorno 2 mantenuta al giorno 28 (esito 2° principale, solo per gli studi TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2)

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2	
	ES 56 mg TIW n =115	ES 84 mg TIW n = 114	P n = 113	ES flexible dose (56->84 mg TIW**) n = 114	P n = 109
% pazienti in risposta “early onset”	10,4	8,8	1,8	7,9	4,6
OR _{ES vs placebo} [95% CI]	6,5 [1,4 a 60,5]*	5,3 [1,1 a 50,9]*	---	1,8 [0,6 a 5,7] NS	---

*nello studio TRANSFORM-1 l'ordine gerarchico di valutazione dei risultati prevedeva la valutazione della dose più alta prima di quella inferiore; ES 84 mg TIW non ha dimostrato la superiorità vs placebo rispetto all'esito primario dello studio. Pertanto il dato appare incerto.

Nello studio TRANSFORM-1 la differenza nella percentuale di responder precoci vs placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di esketamina; va comunque osservato che l'intervallo di confidenza intorno alla stima puntuale dell'odds ratio era molto ampia.

Nello studio TRANSFORM-2 la differenza tra esketamina e placebo è risultata non statisticamente significativa.

Percentuale di pazienti responder e in remissione (esiti secondari degli studi TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 e TRANSFORM-3):

La seguente tabella, riportata nell'EPAR EMA di esketamina spray, riassume i risultati dei 3 studi rispetto alla percentuale di pazienti responder ed in remissione:

Table 8: MADRS Total Score: Response and Remission Rates at Day 28 (Observed Case) or Endpoint (LOCF) for the Double-blind Induction Phases in Studies TRD3002, TRD3001, and TRD3005 (Full Analysis Sets)

	TRANSFORM-2		TRANSFORM-1 (adult Subjects)			TRANSFORM-3	
	Esketamine (56 or 84 mg) + Oral AD (N=114)	Oral AD + Placebo (N=109)	Esketamine (56 mg) + Oral AD (N=115)	Esketamine (84 mg) + Oral AD (N=114)	Oral AD + Placebo (N=113)	Esketamine (28, 56, or 84 mg) + Oral AD (N=72)	Oral AD + Placebo (N=65)
Subjects showing response							
<u>Day 28 (observed case)</u>							
N	101	100	111	98	108	63	60
≥50% improvement	70 (69.3%)	52 (52.0%)	60 (54.1%)	52 (53.1%)	42 (38.9%)	17 (27.0%)	8 (13.3%)
<u>Endpoint (LOCF)</u>							
N	112	109	115	113	113	71	64
≥50% improvement	71 (63.4%)	54 (49.5%)	61 (53.0%)	54 (47.8%)	42 (37.2%)	17 (23.9%)	8 (12.5%)
Subjects in remission							
<u>Day 28 (observed case)</u>							
N	101	100	111	98	108	63	60
Score ≤12 points	53 (52.5%)	31 (31.0%)	40 (36.0%)	38 (38.8%)	33 (30.6%)	11 (17.5%)	4 (6.7%)
<u>Endpoint (LOCF)</u>							
N	112	109	115	113	113	71	64
Score ≤12 points	54 (48.2%)	33 (30.3%)	40 (34.8%)	40 (35.4%)	33 (29.2%)	11 (15.5%)	4 (6.3%)

Key: AD = antidepressant; LOCF = last observation carried forward; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

Notes: A subject was defined as a responder at a given time point if the percent improvement from baseline in MADRS total score was at least 50%. A subject was defined as being in remission at a given time point if the MADRS total score was ≤12 points.

Le percentuali di pazienti responder ed in remissione sono risultate più elevate rispetto al placebo in tutti e tre gli studi; sono inoltre state più elevate negli studi TRANSFORM 1 e 2 condotti in pazienti più giovani rispetto a TRANSFORM-3, condotto negli over 65.

Va comunque considerato che in nessuno dei 3 studi è stata effettuata una valutazione statistica delle differenze osservate verso placebo.

Studi SUSTAIN (a lungo termine):

Lo studio **SUSTAIN-1** [Daly EJ et al. JAMA Psychiatr 2019] è un RCT di fase III di withdrawal, in cui pazienti in remissione o risposta stabile a esketamina spray nasale (ES) + un antidepressivo (appartenente alla classe degli SSRI o SNRI) sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con ES o allo switch a placebo, con l'obiettivo di valutare il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti con la prosecuzione della terapia rispetto alla sua interruzione. Nello studio sono stati inclusi 2.076 pazienti stabili provenienti dagli studi TRANSFORM 1 e 2 e 821 pazienti naïve con MDD terapia-resistente con età compresa tra 18 e 64 anni. I pazienti naïve sono stati trattati con ES + un antidepressivo orale per un periodo iniziale di induzione in aperto di 4 settimane in cui ES è stata somministrata a dosi flessibili a partire da una dose di 56 mg 2 volte/settimana e fino a 84 mg 2 volte settimana, a cui è seguita una fase di ottimizzazione della durata di 12 settimane, durante la quale è stata mantenuta la dose di ES, ma la frequenza delle somministrazioni è stata ridotta ad una volta alla settimana o una volta ogni 2 settimane in base alla gravità dei sintomi depressivi. I pazienti già in trattamento con ES provenienti dagli studi short term sono entrati direttamente nella fase di ottimizzazione. I pazienti in risposta o in remissione stabili al termine della fase di ottimizzazione (N = 297) sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con ES o a ricevere al suo posto il placebo. L'esito primario dello studio era rappresentato dal tempo alla ricaduta nei pazienti in remissione stabile; l'esito secondario principale dal tempo alla ricaduta nei pazienti in risposta stabile.

Figura 6. PICOT dello studio SUSTAIN-1 di withdrawal

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Outcome 1°	Durata trattam.
Pazienti con MDD farmaco resistente						
SUSTAIN-1 (Daly EJ et al. JAMA Psychiatr 2019) RCT doppio cieco multicentrico, di withdrawal Randomizzazione: 1:1 I pz randomizzati sono quelli stabilizzati dal trattamento con ES + un antidepressivo orale 5 fasi: (1) Screening + osservazione prospettica (4 wks); (2) fase di induzione in aperto (4 wks, ES flex dose 56 mg TIW ->84 mg TIW); (3) fase di ottimizzazione (12 wks, mantenuta la dose di ES ma somministrazione OIW o q2 wks in base alla gravità dei sintomi depressivi); (4) fase di mantenimento (double-blind, randomized withdrawal, event driven, durata variabile); (5) follow up post-trattamento (2 wks)	297	Naive: età 18-64 aa, diagnosi di MDD o MDD recidivante (all'ingresso nella fase 1), senza caratteristiche psicotiche, non responder a ≥ 1 e ≤ 5 antidepressivi orali durante l'episodio in corso, trattamento da almeno 2 wks con un diverso antidepressivo orale a dosi pari almeno alla minima terapeutica, IDS-C30 total score ≥ 34 , MADRS total score ≥ 28 alla settimana 1. In trasferimento da altro studio a breve termine (TRANSFORM-1/TRANSFORM-2): i pz dovevano aver completato lo studio ed essere risultati responder (=riduzione $\geq 50\%$ del MADRS total score al gg 28 vs baseline) + stesso punteggio all'inizio della fase (3) dei pz arruolati come Naive dopo emendamento Entrano nella fase (4) i pz che al termine della fase (3) hanno raggiunto: - Una remissione stabile (=MADRS total score ≤ 12 per almeno 3wks delle ultime 4 wks; consentita una escursione o un dato mancante solo nelle settimane 13 o 14) - Una risposta stabile (=MADRS total score ridotto $\geq 50\%$ vs baseline nelle ultime 2 wks della fase (3))	Esketamina spray (ES) 1 v/sett. o 1 v/2 sett. N =176, di cui 90 in remissione stabile e 86 in risposta stabile	Placebo (P) N =121, di cui 62 in remissione stabile e 59 in risposta stabile	Tempo alla ricaduta nei pz che avevano raggiunto una remissione stabile	Mediana: 17,7 wks (pz in remiss. stabile) e 19,4 wks (pz in risposta stabile)
			I pz hanno assunto esketamina o placebo in aggiunta all'antidepressivo con cui sono stati trattati durante la fase di induzione ed ottimizzazione			

wks = weeks TIW = twice in week aa. = anni

L'età media dei pazienti arruolati era di 46 anni, il MADRS total score medio al baseline era di 37 nei pazienti che successivamente avevano raggiunto la remissione stabile e di 40 nei pazienti che avevano raggiunto una risposta stabile⁵.

Oltre la metà dei pazienti in remissione stabile e 2/3 di quelli in risposta stabile era in trattamento con la dose di 84 mg di ES; oltre la metà dei pazienti in remissione stabile si somministrava il farmaco ogni 2 settimane, oltre i 2/3 dei pazienti in risposta stabile si somministrava ES settimanalmente.

Risultati principali dello studio SUSTAIN-1:

Tempo alla ricaduta nei pazienti in remissione stabile (esito primario): il rischio relativo di ricaduta è risultato inferiore nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con ES rispetto a quelli che l'hanno interrotta; la differenza era statisticamente significativa: HR 0,49 [95% CI da 0,29 a 0,84].

Tempo alla ricaduta nei pazienti in risposta stabile (esito secondario principale): anche nei pazienti responder il rischio relativo di ricaduta è risultato inferiore nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con ES rispetto a quelli che l'hanno interrotta; la differenza era statisticamente significativa: HR 0,30 [95% CI da 0,16 a 0,55].

Studio SUSTAIN-2 [Wajs E et al. J Clin Psychiatry 2020]: è uno studio in aperto a braccio singolo in cui sono stati arruolati 802 pazienti adulti (86% new entry e 14% provenienti da TRANSFORM-3), con diagnosi di MDD (recidivante o con un singolo episodio di durata ≥ 2 anni), senza segni psicotici e con mancata risposta ad almeno 2 antidepressivi orali ed un MADRS total score ≥ 22 allo screening. I pazienti new entry ed i pazienti provenienti da TRANSFORM-3 non responder hanno effettuato l'induzione per 4 settimane con ES in add on ad un antidepressivo orale. Durante l'induzione la terapia è iniziata ad una dose di 28 mg 2 volte alla settimana nei pazienti over 65 o 56 mg due volte alla settimana nei pazienti più giovani; esketamina è stata titolata a 56 mg o 84 mg 2 volte alla settimana in base ad efficacia e tollerabilità. Il farmaco è stato utilizzato in add on ad un nuovo antidepressivo orale tra: duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina ER. Hanno completato la fase di induzione 580 pazienti.

I pazienti che hanno completato la fase di induzione e i pazienti responder provenienti da TRANSFORM-3 sono entrati direttamente nella fase di ottimizzazione di 48 settimane. Durante la fase di ottimizzazione, il trattamento è proseguito con frequenza settimanale nelle settimane 5-8, successivamente la

⁵ Un MADRS total score >35 indica una depressione grave

somministrazione è stata settimanale nei pazienti in cui il MADRS total score era >12, ogni 2 settimane nei pazienti in cui il MADRS total score era ≤12.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con esketamina spray.

Risultati principali – sicurezza. I principali eventi avversi segnalati sono stati: vertigini (32,9% dei pazienti), dissociazione (27,6%), nausea (25%), cefalea (24,9%) e sonnolenza (16,7%). La maggior parte degli eventi avversi sono stati classificati come lievi/moderati e si sono risolti nell'arco della giornata, nel 9,5% dei casi gli eventi avversi sono risultati gravi.

In particolare, per quanto riguarda i sintomi dissociativi, questi si sono risolti in genere entro 1,5 ore dal trattamento.

Il 9,5% dei pazienti ha interrotto il trattamento, principalmente per gli eventi avversi psichiatrici.

1.3. Ponesimod per il trattamento della sclerosi multipla relapsing remitting

L'argomento non è stato trattato per l'assenza del componente di riferimento; verrà discusso nella riunione di novembre della CRF.

1.4. Farmaci valutati da AIFA come innovativi:

Odevixibat per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva

L'argomento non è stato trattato poiché il farmaco non risulta ad oggi commercializzato, pur essendogli stata riconosciuta da AIFA l'innovatività. La CRF ha ritenuto di rimandarne la discussione alla seduta di novembre, o a seduta successiva nel caso, nel frattempo, il farmaco non fosse ancora disponibile in commercio.

1.5. Romosozumab per il trattamento dell'osteoporosi grave in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura e aggiornamento della Nota AIFA 79

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di romosozumab (per via sc) per il trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad elevato rischio di fratture che rispettano i criteri definiti dalla nota AIFA 79. Il farmaco è classificato in classe A, Nota AIFA 79 con regime di fornitura RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo) ed è incluso nel PHT. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Piano terapeutico web based AIFA, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Nota AIFA 79, che collocano romosozumab nell'ambito della prevenzione secondaria in pazienti in post-menopausa con osteoporosi ed una storia di fratture pregresse osteoporotiche femorali/vertebrali o non femorali/non vertebrali, che presentano "un rischio elevato di nuove fratture e che per intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di trattamento autorizzato non possono seguire altri trattamenti efficaci".

La CRF, tenuto conto delle limitazioni terapeutiche di romosozumab definite da AIFA e delle criticità emerse riguardanti in particolare la sicurezza cardiovascolare, ritiene di:

- limitarne l'erogazione all'esclusiva Distribuzione Diretta;
- prevedere una valutazione delle prescrizioni effettuate, attraverso la Piattaforma dei Registri AIFA ed i flussi amministrativi dell'assistenza farmaceutica, dopo 6 mesi dall'inserimento in PTR al fine di poter monitorare l'utilizzo del farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore della sclerostina, un peptide prodotto dagli osteociti maturi (ma anche da altre cellule, soprattutto a livello del rene, del fegato, del cuore e delle carotidi) dotato di un effetto inibitorio su osteoblasti ed osteociti nella formazione di tessuto minerale osseo.

Il legame di romosozumab con la sclerostina a livello osseo si traduce in un aumento della formazione di osso ed in una inibizione del suo riassorbimento.

AIFA ha negoziato la rimborsabilità di romosozumab tenendo conto dei risultati degli studi registrativi in termini di riduzione del rischio di nuove fratture osteoporotiche, del possibile aumento del rischio di eventi cardiovascolari e della disponibilità di altri trattamenti efficaci rispetto ai quali ne ha definito il posto in terapia aggiornando la Nota 79.

Il romosozumab è rimborsato SSN per l'uso in prevenzione secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa nei seguenti setting:

- pazienti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore con:
 - o un T-score alla colonna o al femore $< -2,5$ ($< -2,0$ in caso di ≥ 2 fratture vertebrali in atto di grado moderate o gravi oppure di pregressa frattura femorale nei 2 anni precedenti)
 - o anamnesi di ≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥ 2 fratture vertebrali lievi oppure una frattura femorale
 - o un rischio di frattura a 10 anni elevato ($\geq 20\%$), determinato con un calcolatore validato.
 - o impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)

- pazienti con pregresse fratture osteoporotiche non vertebrali o non femorali con:
 - o un T-score alla colonna o al femore $< -2,5$
 - o anamnesi di ≥ 2 fratture non vertebrali
 - o un rischio di frattura a 10 anni elevato ($\geq 20\%$), determinato con un calcolatore validato.
 - o impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Romosozumab è stato autorizzato mediante procedura centralizzata, sulla base di 3 studi registrativi principali, di cui:

- 2 condotti in donne in postmenopausa:

Studio **FRAME** [Cosman F et al. NEJM 2016]. Si tratta di un RCT in doppio cieco, multicentrico, che ha arruolato 7.180 donne in post-menopausa, con età compresa tra 55 e 90 anni (età media 71 anni, il 31,2% delle pazienti aveva un'età ≥ 75 anni), con osteoporosi (T score da -2,5 a -3,5; il T score medio alla colonna lombare era di -2,7, all'anca era -2,5 e al collo femorale -2,7) ed un rischio fratturativo, valutato mediante FRAX score, pari al 13,4%.

Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere romosozumab 210 mg per via sc una volta al mese o placebo per 12 mesi, seguiti da denosumab 60 mg per via sc ogni 6 mesi per un ulteriore anno. Lo studio prevedeva l'estensione a 36 mesi.

Gli esiti co-primari erano rappresentati dall'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali a 12 e a 24 mesi.

Tra gli esiti secondari sono state valutate: l'incidenza cumulativa di fratture cliniche (vertebrali sintomatiche + non vertebrali) e di fratture non vertebrali a 12 e 24 mesi.

Studio **ARCH** [Saag K et al. NEJM 2017]. Si tratta di un RCT in doppio cieco, multicentrico, di superiorità che ha arruolato 4.093 donne in post-menopausa, con età compresa tra 55 e 90 anni (età media 74 anni), con osteoporosi ed una storia di fratture da fragilità (erano incluse pazienti con un T score $\leq -2,5$ all'anca o al collo femorale e almeno una frattura vertebrale moderata o grave oppure almeno 2 fratture vertebrali lievi oppure un T score < -2 ed almeno 2 fratture vertebrali moderate o gravi o una frattura femorale nei 2 anni prima della randomizzazione). Sono state arruolate pazienti con una storia di pregresse fratture osteoporotiche, prevalentemente vertebrali (99% delle pazienti) ed un FRAX score medio di 20. Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere romosozumab 210 mg per via sc una volta al mese o alendronato 70 mg per os una volta alla settimana per 12 mesi. Nei successivi 12 mesi tutte le pazienti hanno ricevuto alendronato 70 mg una volta alla settimana. La durata prevista dello studio era di almeno 24 mesi; la mediana è stata di 2,7 anni.

Gli esiti co-primari erano rappresentati dall'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali a 24 mesi e dall'incidenza cumulativa di fratture cliniche (esito composito di fratture vertebrali sintomatiche e non vertebrali) al momento dell'analisi primaria⁶. Tra gli esiti secondari sono state valutate l'incidenza di fratture non vertebrali e di fratture femorali al tempo dell'analisi primaria.

⁶ era preplanificata l'analisi primaria dopo che erano state confermate le fratture cliniche in ≥ 330 pazienti

- uno condotto in uomini con osteoporosi:

Studio **BRIDGE** [Lewieckj M et al. J Clin Endocrinol Metab 2018]. Si tratta di un RCT in doppio cieco, multicentrico di superiorità che ha arruolato 245 uomini di età compresa tra 55 e 70 anni, con osteoporosi (T score < -2,5) oppure se con una storia di frattura da fragilità e un T score < -1,5. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere romosozumab 210 mg per via sc una volta al mese vs placebo per 12 mesi.

L'esito primario dello studio era rappresentato dalla variazione percentuale della densità minerale ossea a 12 mesi.

Di seguito verranno descritti i principali risultati degli studi FRAME ed ARCH in quanto romosozumab non è approvato per il trattamento dell'osteoporosi maschile.

Studio FRAME:

Risultati a 12 mesi:

Principali esiti	Romosozumab 210 mg / mese	Placebo
Nuove fratture vertebrali (esito 1°)	0,5% pz	1,8% pz
RR [95%CI]	0,27 [0,16 a 0,47]	---
Fratture cliniche	1,6% pz	2,5% pz
HR [95% CI]	0,64 [0,46 a 0,89]	---
Fratture non vertebrali	1,6% pz	2,5% pz
HR [95% CI]	0,75 [0,53 a 1,05] NS	---

In **rosso** sono riportate le differenze, assolute o relative, statisticamente significative

RR = rate ratio HR = hazard ratio NS = non statisticamente significativo

Risultati a 24 mesi:

Principali esiti	12 mesi Romosozumab 12 mesi Denosumab*	12 mesi Placebo 12 mesi Denosumab*
Nuove fratture vertebrali (esito 1°)	0,6% pz	2,5% pz
RR [95%CI]	0,25 [da 0,16 a 0,40]	---
Fratture cliniche	2,8% pz	4,1% pz
HR [95% CI]	0,67 [da 0,52 a 0,87]	---
Fratture non vertebrali	2,7% pz	3,6% pz
HR [95% CI]	0,75 [da 0,57 a 0,97] NS	---

* tutte le pazienti sono state trattate nel secondo anno con denosumab sc (60 mg ogni 6 mesi)

RR = rate ratio HR = hazard ratio NS = non statisticamente significativo

Romosozumab è risultato superiore al placebo sia a 12 che a 24 mesi rispetto a:

- incidenza di nuove fratture vertebrali, con una differenza assoluta, rispettivamente, pari a -1,3% di pazienti con una nuova frattura vertebrale a 12 mesi e a -1,9% a 24 mesi (esiti coprimari);
- incidenza di fratture cliniche, con una differenza assoluta, rispettivamente, pari a -0,9% di pazienti con una frattura clinica a 12 mesi e a -1,3% a 24 mesi

mentre la frequenza di fratture non vertebrali non è risultata significativamente diversa rispetto al placebo sia a 12 che a 24 mesi.

Studio ARCH:

Principali esiti	12 mesi Romosozumab 12 mesi Alendronato*	12 mesi Alendronato 12 mesi Alendronato*
Nuove fratture vertebrali a 24 mesi (esito 1°)	6,2% pz	11,9% pz
RR [95% CI]	0,52 [da 0,40 a 0,66]	---
Valutazione all'analisi primaria:		
Fratture cliniche (esito 1°)	9,7% pz	13,0% pz
HR [95% CI]	0,73 [da 0,61 a 0,88]	---
Fratture non vertebrali	8,7% pz	10,6% pz
HR [95% CI]	0,81 [da 0,66 a 0,99]	---
Fratture femorali	2,0% pz	3,2% pz
HR [95% CI]	0,62 [da 0,42 a 0,92]	---
Eventi cardio-cerebrovascolari**	2,5% pz	1,9% pz
Eventi ischemici cardiaci		
OR [95% CI]	2,65 [da 1,03 a 6,77]	
Eventi cardiovascolari gravi		
OR [95% CI]	1,31 [da 0,85 a 2,00] NS	
Eventi cerebrovascolari		
OR [95% CI]	2,27 [da 0,93 a 5,22] NS	

* Tutte le pazienti sono trattate con alendronato oltre il 12° mese

**esito di sicurezza, non è stata eseguita la valutazione statistica dell'esito globale

RR = rate ratio HR = hazard ratio

Romosozumab è risultato superiore ad alendronato. In particolare, a 24 mesi nel braccio trattato con romosozumab sono risultate significativamente meno frequenti rispetto al braccio trattato con alendronato:

- la frequenza di nuove fratture vertebrali (differenza assoluta: -5,7% di pazienti) [esito primario];
- la frequenza di fratture cliniche (differenza assoluta: -5,3%) [esito primario];
- la frequenza di fratture non vertebrali (differenza assoluta: -1,9%);
- la frequenza di fratture femorali (differenza assoluta: -1,2%).

Sicurezza. Sia nello studio ARCH che nello studio BRIDGE sono stati segnalati con maggior frequenza eventi avversi cardio-cerebrovascolari nei bracci che hanno ricevuto romosozumab rispetto al comparator (alendronato o placebo).

Nello studio ARCH dove è stata effettuata una valutazione statistica delle differenze osservate fra i bracci, gli eventi ischemici cardiaci sono risultati significativamente più frequenti nel braccio romosozumab rispetto al braccio alendronato (OR 2,65, 95% CI da 1,03 a 6,77), mentre non sono risultate statisticamente significative

le differenze in termini di frequenza di eventi cardiovascolari gravi [OR 1,31, 95% CI da 0,85 a 2,00] e di eventi cerebrovascolari [OR 2,27, 95% CI da 0,93 a 5,22]

Commento. Tra gli studi registrativi, in particolare lo studio ARCH è stato condotto in donne in postmenopausa con un rischio elevato di fratture osteoporotiche. Nello studio romosozumab si è dimostrato superiore ad alendronato; l'entità maggiore del beneficio si è ottenuta sulla riduzione delle fratture vertebrali a 24 mesi (NNT 17,5) mentre appare di minor entità per quanto riguarda la riduzione del rischio di fratture di femore (NNT 83).

Appare incerto il profilo di sicurezza in particolare per quanto riguarda gli eventi avversi cardiovascolari. A tal proposito EMA in fase di autorizzazione ha chiesto al titolare AIC di produrre materiale educativo specifico per medici e pazienti focalizzato sul rischio di eventi cardiovascolari e un programma di studi post-autorizzativi con l'obiettivo di valutare l'adesione al programma educativo e la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori nelle pazienti trattate con romosozumab. I risultati definitivi sono attesi per il 2026.

1.6. Nuovi farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV: rilpivirina + cabotegravir

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di cabotegravir (formulazione in compresse per uso orale e in sospensione a rilascio prolungato per uso i.m.) e della sospensione a rilascio prolungato per uso i.m. di rilpivirina per l'uso come terapia di associazione per il trattamento dell'infezione da HIV-1 negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/ml) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e degli inibitori dell'integrasi (INI), al fine di rendere disponibile un'ulteriore opzione per la semplificazione della terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica.

La combinazione orale di cabotegravir e rilpivirina è approvata per la fase di induzione al fine di determinare la tollerabilità dei due farmaci prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione e per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione i.m. di cabotegravir e rilpivirina, secondo lo schema riportato in RCP.

Diversi regimi sono attualmente raccomandati dalle principali Linee Guida internazionali per la terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica stabile, sia con la finalità di ottenere l'ottimizzazione del regime terapeutico in rapporto alle caratteristiche ed alle comorbidità dei pazienti sia per ridurre il carico di farmaci assunti ("regimi semplificati"). Tutti i regimi raccomandati presentano evidenze a supporto dell'efficacia nel mantenimento della soppressione virologica sul lungo termine.

Da una valutazione dei costi dei trattamenti raccomandati è emersa una notevole variabilità che dipende dai principi attivi presenti nel regime antiretrovirale e dal fatto che per questi sia o meno scaduta la copertura brevettuale. La CRF raccomanda pertanto che nella scelta dell'opzione terapeutica da impiegare, in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Cabotegravir è un nuovo principio attivo appartenente alla classe degli inibitori dell'integrasi (INI).

È disponibile sotto forma di compresse a rilascio immediato e di sospensione per uso intramuscolare a rilascio prolungato.

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) da tempo disponibile sotto forma di compresse a rilascio immediato; la formulazione in sospensione a rilascio prolungato è stata da poco approvata ed è rimborsata per l'uso in associazione a cabotegravir per la terapia antiretrovirale in pazienti adulti in soppressione virologica.

Secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, questo regime di semplificazione prevede per i primi 28 giorni l'assunzione di cabotegravir e rilpivirina per via orale alla posologia, rispettivamente di 30 mg e 25 mg una volta al giorno con un pasto, al fine di valutare la tollerabilità dell'associazione.

Al giorno 28 è prevista la somministrazione della prima dose depot intramuscolo (600 mg di cabotegravir e 900 mg di rilpivirina), seguita da una seconda dose al termine del mese successivo; le successive

somministrazioni hanno cadenza bimestrale. È previsto un periodo di tolleranza di ± 7 giorni intorno alla data prevista per la somministrazione.

Se tali tempistiche non sono rispettate, l'RCP raccomanda di adottare un regime alternativo soppressivo secondo le modalità riportate che tengono conto dell'entità del ritardo rispetto alla dose prevista e variano a seconda che il paziente abbia appena iniziato la terapia con cabotegravir/rilpivirina o si trovi in fase di mantenimento.

Al fine di garantire quanto più possibile l'aderenza, "gli operatori sanitari devono aver selezionato accuratamente i pazienti che accettano di impegnarsi a rispettare il calendario richiesto di somministrazione e informarli circa l'importanza di rispettare le visite programmate al fine di contribuire a mantenere la soppressione virale, ridurre il rischio di rialzo viremico e il potenziale sviluppo di resistenza associati alla mancata assunzione delle dosi".

Le principali LG internazionali^{7,8} e nazionali⁹ concordano nel raccomandare, nei pazienti in soppressione virologica stabile da almeno 3-6 mesi, nell'ambito della semplificazione della terapia antiretrovirale i seguenti regimi terapeutici orali:

- dolutegravir/rilpivirina
- dolutegravir/lamivudina
- un inibitore delle proteasi (atazanavir o darunavir) boosted (con ritonavir o cobicistat) + lamivudina
- la combinazione di cabotegravir/rilpivirina a rilascio prolungato

in quanto, in base ai dati disponibili in letteratura, tali associazioni hanno dimostrato tassi di rebound della viremia confrontabili con la triplice terapia antiretrovirale.

Inoltre, le LG dell'NIH³ raccomandano esplicitamente di offrire la terapia antiretrovirale a rilascio prolungato solo a quei pazienti che sono disponibili a recarsi agli ambulatori per la terapia dell'HIV con la frequenza necessaria alla somministrazione regolare della terapia¹⁰.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'approvazione da parte di EMA del regime di associazione di cabotegravir (CAB) + rilpivirina (RPV) per l'uso come terapia antiretrovirale in pazienti adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/ml) si è basata su tre RCT di fase III:

- a. Studio **FLAIR** [Arasteh CO et al. NEJM 2020]. Si tratta di uno studio multicentrico in aperto, di non inferiorità che ha arruolato 631 pazienti adulti HIV+ (età mediana: 34 anni, range: 18-68 anni), naïve alla HAART, con livelli di HIV RNA ≥ 1.000 copie/ml (il 61% dei pazienti allo screening aveva una carica virale tra le 1.000 e le 100.000 copie/ml). I pazienti sono stati trattati con dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC) o DTG + un altro backbone se positivi per HLA-B*5701 per 20 settimane, al termine delle quali 566 pazienti in soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere cabotegravir/rilpivirina (CAB + RPV) per os per 1 mese, quindi per via im come sospensione long acting (LA) 1 volta/mese oppure a proseguire il trattamento con DTG/ABC/3TC; la durata della fase randomizzata del trattamento era di 100 settimane.
L'esito primario, valutato a 48 settimane, era rappresentato dalla percentuale di pazienti con HIV RNA ≥ 50 copie/ml (analisi secondo algoritmo snapshot FDA). L'esito secondario principale era rappresentato dalla percentuale di pazienti che rimaneva in soppressione virologica a 48 settimane. Il margine predefinito di non inferiorità era pari, rispettivamente, a +6% per l'esito primario ed a -10% per l'esito secondario sulla differenza assoluta tra i bracci.
- b. Studio **ATLAS** [Swindells S et al. NEJM 2020]. Si tratta di uno studio multicentrico in aperto, di non inferiorità, che ha arruolato 616 pazienti adulti (età mediana: 42 anni, range: 18-82 anni), HIV+ in soppressione virologica stabile da almeno 6 mesi con una HAART standard. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a proseguire il regime HAART di provenienza o a ricevere cabotegravir/rilpivirina

⁷ EACS Guidelines Version 11.1 October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf

⁸ Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression in: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. NIH, Updated Sep 21, 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>

⁹ BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022. British HIV Association. <https://www.bhiva.org/file/63513a1745ea9/BHIVA-guidelines-on-antiretroviral-treatment-for-adults-living-with-HIV-1-2022.pdf>

¹⁰ ogni 1-2 mesi a seconda dello schema di somministrazione adottato, secondo quanto previsto in RCP

(CAB + RPV) per os per 1 mese, quindi per via im come sospensione long acting (LA) 1 volta/mese per 52 settimane.

Esito primario e secondario principali ed i margini predefiniti per la non inferiorità erano analoghi a quelli dello studio FAIR.

Al termine dello studio i pazienti in soppressione virologica potevano proseguire nell'estensione o essere arruolati nello studio ATLAS-2M.

Attualmente risultano pubblicati i risultati a 96 settimane sia dell'estensione dello studio FLAIR [Orkin C et al. Lancet HIV 2021] che dello studio ATLAS [Swindells S et al. AIDS 2022]

- c. Studio **ATLAS-2M** [Overton ET et al. Lancet 2020]. Si tratta di uno studio multicentrico in aperto, di non inferiorità, che ha arruolato 1.045 pazienti in soppressione virologica stabile di cui:
- 543 arruolati ex-novo ed in terapia con un regime HAART orale (1° o 2° linea) e
 - 502 provenienti dallo studio ATLAS (di questi 391 provenivano dal braccio trattato con CAB/RPV e 111 dal braccio che assumeva la HAART orale)

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere CAB + RPV per via im come sospensione long acting (LA) secondo due diversi schemi posologici: 1 volta/mese oppure 1 volta/2 mesi per 100 settimane¹¹. L'obiettivo era di dimostrare la non inferiorità dello schema di somministrazione bimestrale rispetto allo schema mensile.

L'esito primario era rappresentato, anche in questo studio, dalla percentuale di pazienti con HIV RNA \geq 50 copie/ml (algoritmo snapshot FDA) e quello secondario principale dalla percentuale di pazienti in soppressione virologica a 48 settimane. Lo studio è in corso; sono pubblicati i risultati a 48 settimane.

Il margine predefinito di non inferiorità era pari al +4% sulla differenza assoluta tra i bracci per l'esito 1° ed al -10% sull'esito 2° principale.

Risultati principali:

Studi FLAIR ed ATLAS (analisi snapshot* a 48 settimane):

	FLAIR		ATLAS	
	CAB + RPV LA (mensile) N = 283	DTG/ABC/3TC N = 283	CAB + RPV LA (mensile) N = 308	HAART orale in corso N = 308
Esito 1°				
% pz in fallimento virologico, Δ [95% CI] (ITTe)	2,1%	2,5%	1,6%	1,0%
	-0,4% [-2,8% a +2,1%]		0,6% [-1,2% a +2,5%]	
% pz in fallimento virologico, Δ [95% CI] (PP**)	2,2% vs 2,5% -0,3% [-2,8% a +2,2%]		1,4% vs 1,0% 0,3% [-1,4% a +2,1%]	
Esito 2° (principale)				
% pz con HIV RNA < 50 copie/ml Δ [95% CI] (PP**)	93,5% vs 93,3% 0,3% [-3,8% a +4,4%]		93,9% vs 95,9% -2,0% [-5,6% a +1,5%]	

***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.

Δ = differenza assoluta tra i bracci

ITTe = intention-to-treat exposed population, rappresentata da tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose del trattamento a cui sono stati assegnati

**PP = per protocol population. Rappresentata dai pazienti della ITTe che non hanno presentato deviazioni dal protocollo dello studio. Ha incluso 560 pazienti nello studio FLAIR (278 nel braccio cabotegravir/rilpivirina e 282 nel braccio DTG/ABC/3TC) e 586 nello studio ATLAS (294 nel braccio cabotegravir/rilpivirina e 292 nel braccio HAART orale in corso).

Margine predefinito di non inferiorità: +6% sull'esito 1°; -10% sull'esito 2°

pz = pazienti

DTG = dolutegravir ABC = abacavir 3TC = lamivudina CAB = cabotegravir RPV = rilpivirina LA = long acting

In base al protocollo degli studi la non inferiorità è stata valutata nella popolazione ITTe; l'analisi PP è confermativa

¹¹ I pazienti arruolati ex-novo hanno effettuato l'induzione iniziale con la formulazione orale di CAB e di RPV per 4 settimane prima di ricevere la formulazione i.m. long acting

Sia nello studio FLAIR che nello studio ATLAS, la formulazione a rilascio prolungato di cabotegravir + rilpivirina si è dimostrata non inferiore alla HAART orale in corso (regime a 3 farmaci) nel mantenere i pazienti in soppressione virologica. La non inferiorità è stata dimostrata in entrambi gli studi sia rispetto all'esito primario, rappresentato dalla percentuale di pazienti in cui la carica virale aumentava ad almeno 50 copie/ml (fallimento virologico) che rispetto all'esito secondario principale, rappresentato dalla percentuale di pazienti in cui la carica virale si manteneva al di sotto delle 50 copie/ml (soppressione virologica).

I risultati a 96 settimane dei due studi hanno sostanzialmente confermato il mantenimento di tale risultato anche sul lungo termine.

Studio ATLAS-2M:

Analisi a 48 settimane	ATLAS-2M	
	CAB + RPV LA (ogni 8 settimane) N = 522	CAB + RPV LA (ogni 4 settimane) N = 523
Esito 1°		
% pz in fallimento virologico, Δ [95% CI] (ITte)	2,0%	1,0%
	0,8% [-0,6% a +2,2%]	
% pz in fallimento virologico, Δ [95% CI] (PP**)	1,0% vs 1,0%	
	0,4% [-0,9% a +1,7%]	
Esito 2° principale		
% pz con HIV RNA < 50 copie/ml Δ [95% CI] (PP**)	95% vs 94%	
	+1,0% [-1,7% a +3,7%]	

**PP: includeva 516 pazienti nel braccio CAB/RPV ogni 8 settimane e 514 pazienti nel braccio CAB/RPV ogni 4 settimane

Margine predefinito per la non inferiorità; +4% sulla differenza assoluta tra i bracci rispetto alla percentuale di pazienti in fallimento virologico (HIV RNA \geq 50 copie/ml) a 48 settimane (esito 1°); -10% sulla percentuale di pazienti virologicamente soppressi (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (esito 2° principale)

Il regime ogni 8 settimane di CAB/RPV è risultato non inferiore al regime ogni 4 settimane sia per quanto riguarda l'esito primario che l'esito secondario principale.

Sicurezza. Gli eventi avversi segnalati con maggior frequenza negli studi FLAIR ed ATLAS hanno riguardato il sito di iniezione (es. dolore, indurimento; riportati in una percentuale di pazienti fino all'84%), cefalea (fino al 12%) e febbre (10%); gli stessi eventi avversi sono stati segnalati con percentuali simili anche nello studio ATLAS-2M con il dosaggio bimestrale.

Sono state, inoltre, segnalate comunemente (oltre l'1% dei pazienti): eventi avversi gastrointestinali (es. nausea, vomito, diarrea), mialgie e spossatezza.

1.7. Nuovi biosimilari di adalimumab e bevacizumab

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di:

- due ulteriori biosimilari di adalimumab (Idacio® e Yuflyma®)
- quattro ulteriori biosimilari di bevacizumab (Aybintio®, Alymsys®, Oyavas®, Abemvy®)

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Biosimilari di adalimumab

Idacio® e Yuflyma® sono due biosimilari di adalimumab (Humira®) disponibili in commercio: Idacio® (dal 20 gennaio 2020) è disponibile in siringhe o penne preriempite da 40 mg/0,8 ml; Yuflyma® (dal 15 novembre 2021) in penne preriempite da 40 mg/0,4 ml o da 80 mg/0,8 ml. Sono stati approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC). Entrambi i prodotti presentano indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di

riferimento (Humira®) e sono rimborsati SSN in classe H RRL su prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, gastroenterologo, dermatologo, oftalmologo, internista, pediatra).

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

Gli studi clinici valutati da EMA ai fini registrativi sono i seguenti.

- Idacio® - Study EMR200588-002 (AURIEL-PsO Study). Si tratta di un RCT di fase 3, in doppio cieco che ha arruolato 443 pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave, randomizzati (1:1) a ricevere MSB11022 (N= 222) oppure Humira EU (N= 221) somministrati per via sottocutanea alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per 16 settimane. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare l'equivalenza fra biosimilare e prodotto di riferimento (intervallo predefinito $\pm 15\%$) in termini di riduzione del punteggio PASI di almeno il 75% alla 16° settimana (*Hercogovà J et al. British Journal of Dermatology 2020; 182:316-326*)
- Yuflyma® - Study CT-P17 3.1. Si tratta di un RCT di fase 3, in doppio cieco che ha arruolato 648 pazienti adulti (18-75 anni) con artrite reumatoide attiva (secondo criteri ACR/EULAR), randomizzati (1:1) a ricevere: CT-P17 (N=324) oppure Humira EU (N=324) somministrati per via sottocutanea alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per 24 settimane, in associazione a MTX (12,5–25 mg/settimana). L'obiettivo primario dello studio era dimostrare l'equivalenza fra biosimilare e prodotto di riferimento (intervallo predefinito + 15%) in termini di riduzione del 20% dello score ACR alla 24° settimana (*Kay J et al. Arthritis Research & Therapy 2021; 23:51*).

In entrambi gli studi i biosimilari di adalimumab hanno raggiunto l'esito primario e dimostrato l'equivalenza rispetto all'originator Humira® EU.

Biosimilari di bevacizumab

Aybintio®, Alymsys®, Oyavas® e Abemvy® sono quattro biosimilari di Avastin® disponibili in commercio rispettivamente dal 25/01/2021, 09/11/2021, 29/11/2021, 26/09/2022 come concentrato per soluzione per infusione in flaconcini da 4 ml e 16 ml (25mg/ml). Sono stati approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC). Tutti i prodotti presentano indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Avastin®) e sono rimborsati SSN in classe H OSP. Solo Alymsys®, Oyavas® e Abemvy® sono rimborsati SSN nell'ambito della Legge 649/96 per il trattamento: della Degenerazione della Macula Legata all'Età (DMLE), dell'edema maculare diabetico e per la preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica (G.U. 112 del 14/05/2022).

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

Gli studi clinici valutati da EMA ai fini registrativi sono i seguenti.

- Aybintio® - Studio SB8-G31-NSCLC. Si tratta di un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato ABP215 (N=379) e Avastin® EU (N= 384) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino o paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso o non specificato, recidivato o metastatico (*Reck M et al. Lung Cancer 2020; 146:12-18*). L'esito primario di efficacia valutato dopo 24 sett. di trattamento era il tasso di risposta obiettiva completa o parziale - ORR (misurato come RR con un intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36 oppure come diff. del rischio $\pm 12,5\%$ nella popolazione FAS e PPS)
- Alymsys®, Oyavas® Studio MB02- C-02-17-STELLA Study. Si tratta di un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato MB02 (N=315) e Avastin® EU (N= 312) 15 mg/kg per via EV in associazione

a carboplatino o paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso (Stadio IIIB o IV), recidivato o metastatico (*Trukhin D et al. BioDrugs 2021; 35:429–444*). L'esito primario di efficacia valutato dopo 18 sett. di trattamento era il tasso di risposta obiettiva completa o parziale - ORR (misurato come RR con un intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36 oppure come diff. del rischio \pm 12% popolazione FAS e PPS).

- Abemvy® Studio MYL-1402O-3001 Si tratta di un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato MYL-1402O (N=337) e Avastin® EU (N= 334) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino o paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso (Stadio IV), recidivato o metastatico (*Socinski MA et al. Ther Adv Med Oncol 2021, Vol. 13: 1–16*). L'esito primario di efficacia valutato dopo 18 sett. di trattamento era il tasso di risposta obiettiva completa o parziale - ORR (misurato come RR con un intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36 oppure come diff. del rischio \pm 12,5% popolazione FAS e PPS).

In tutti gli studi sopra citati i biosimilari di bevacizumab hanno raggiunto l'esito primario e dimostrato l'equivalenza rispetto all'originator Avastin® EU.

Per tutti i prodotti biosimilari (adalimumab e bevacizumab) il CHMP di EMA non ha rilevato nuovi segnali di sicurezza ed ha dichiarato che i dati presentati soddisfano e supportano la richiesta di biosimilarità con l'originator EU.

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

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

1.9. Eculizumab e satralizumab per il disturbo dello spettro della neuromielite ottica in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di:

- confermato l'inserimento in PTR di eculizumab per l'estensione di indicazioni nel trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia. Il farmaco 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 (GU 210 del 08.09.2022). Per questa indicazione terapeutica è stata riconosciuta l'innovatività sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/56_SOLIRIS_scheda_innovativita_GRADE_15906_NMOSD.pdf

- espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di satralizumab per l'indicazione in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG). Il farmaco è classificato in classe H RRL su prescrizione di centri con esperienza nella gestione della neuromielite ottica/disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro *web based*, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (GU 211 del 09.09.2022). Non è stata riconosciuta l'innovatività al farmaco. Le motivazioni sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività di satralizumab, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/16_ENSPRYNG_scheda_innovativita_GRADE.pdf.

Per entrambi i farmaci saranno autorizzati i Centri Sclerosi Multipla che ne faranno richiesta.

Inoltre, in considerazione:

- della disponibilità di 2 farmaci per la stessa indicazione,
- della commercializzazione prevista per la fine del 2023 del primo biosimilare di eculizumab,
- del fatto che solo ad eculizumab è stata riconosciuta l'innovatività per questa indicazione ed è quindi rimborsato all'interno del fondo per farmaci innovativi

la CRF ritiene opportuno un confronto nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale della Sclerosi multipla per concordare la strategia di utilizzo dei due farmaci.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una malattia rara autoimmune, infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale; è fortemente invalidante e con una ridotta prospettiva di vita.

La NMOSD è provocata dall'attivazione incontrollata del complemento mediata da autoanticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4), proteina presente sulla superficie di astrociti del cervello, midollo spinale e nervo ottico. Il deficit delle funzioni neurologiche che ne consegue dipende dall'area colpita. Spesso l'attacco acuto porta, in pochi giorni, a sviluppare disturbi della vista e disabilità motorie (cecità, grave debolezza, mobilità compromessa, disabilità sensoriale e motoria, perdita della funzionalità intestinale-vescicale e insufficienza respiratoria). L'insufficienza respiratoria, l'insufficienza multiorgano o la quadriplegia a lungo termine sono le principali cause di morte

È caratterizzata da recidive frequenti e imprevedibili per durata e gravità che incidono sul grado di disabilità che peggiora dopo ciascuna recidiva.

Le donne hanno una probabilità nove volte superiore di essere colpite rispetto agli uomini e può essere più frequente negli individui di origine africana e asiatica.

In Europa, si stima una prevalenza di circa 0,5–4 persone ogni 100.000 e di circa 370 nuove diagnosi all'anno. Le terapie fino ad oggi utilizzate per la prevenzione delle recidive sono rappresentate da immunosoppressori come rituximab e azatioprina associata a prednisolone, raccomandati come farmaci di prima linea dalle linee guida europee dell'EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Sellner 2010) e dal NEMOS (Neuromyelitis optica Studiengruppe) (Trebst 2014). Entrambi i farmaci sono rimborsabili attraverso la Legge 648/96.

Alternative terapeutiche raccomandate dalle linee guida europee e dal NEMOS come seconda linea di terapia, in caso di inefficacia dei farmaci indicati come prima linea, sono il micofenolato di mofetile, il mitoxantrone, il metotrexato, la ciclofosfamida o trattamenti con IgG IV e plasmaferesi.

Eculizumab è un anticorpo monoclonale (IgG2/4κ) ricombinante umanizzato che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento.

Nei pazienti affetti da NMOSD, l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento causata dagli autoanticorpi anti-AQP4 porta allo sviluppo di infiammazione che provoca necrosi degli astrociti e aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica, nonché morte degli oligodendrociti e dei neuroni circostanti.

Lo schema posologico raccomandato nel trattamento della NMOSD in pazienti adulti (≥ 18 anni) prevede:

- una fase iniziale con la somministrazione di 900 mg per via EV in 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane;
- una fase di mantenimento: 1200 mg EV in 25-45 minuti nella quinta settimana, seguita da 1.200 mg EV ogni 14 giorni ± 2 giorni.

Satralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante (IgG2) che si lega al recettore umano solubile e di membrana della IL-6 (IL-6R), impedendo, a valle, il segnale dell'IL-6. Nel liquido cerebrospinale e nel siero di pazienti con NMO e NMOSD i livelli di IL-6 risultano aumentati durante i periodi di attività della malattia. Le funzioni dell'IL-6 sono coinvolte nella patogenesi della NMO e della NMOSD, comprese l'attivazione delle cellule B, la differenziazione delle cellule B in plasmablasti e la produzione di autoanticorpi AQP4.

Lo schema posologico raccomandato è il medesimo dai 12 anni in su (peso corporeo ≥ 40 kg) e in pazienti adulti e prevede:

- una fase iniziale di carico con la somministrazione di 120 mg per via SC, ogni due settimane per le prime tre somministrazioni (prima dose alla settimana 0, seconda dose la 2° settimana e terza dose la 4° settimana);
- una fase di mantenimento con la somministrazione di 120 mg per via SC, ogni 4 settimane.

In considerazione di un trattamento a lungo termine, si sottolinea che nella scelta fra i due farmaci debbano essere considerati i seguenti elementi anche attraverso un confronto con i clinici prescrittori:

- per eculizumab è richiesta la somministrazione per via EV ogni 14 giorni nella fase di mantenimento; è prevista la commercializzazione, entro la fine 2023, del primo biosimilare e conseguentemente una rinegoziazione del prezzo; ha ottenuto il riconoscimento di AIFA del requisito di innovatività per questa specifica indicazione terapeutica la cui validità è in scadenza al 8 settembre 2025;
- per satralizumab è richiesta la somministrazione per via SC ogni 4 settimane nella fase di mantenimento un favorevole profilo costo-opportunità.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Eculizumab

Studio ECU-NM0-301 –Studio PREVENT (Pittok SJ et al. NEJM 2019)

Si tratta di un RCT di fase 3 multicentrico doppio cieco controllato verso placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ECU in 143 pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con diagnosi di NMO (criteri *Wingerchuk 2006*) o NMOSD (criteri *Wingerchuk 2007*), AQP4-IgG-positivi, storia di almeno 2 recidive negli ultimi 12 mesi o 3 negli ultimi 24 mesi, con almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti lo screening, *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) score ≤ 7 . Era permesso di proseguire un immunosoppressore come profilassi (se a dosi stabili prima e durante lo studio) e cioè prednisone < 20 mg/die (o altro corticosteroide a dosaggio equivalente).

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a due gruppi di trattamento:

- Eculizumab EV: induzione 900 mg/sett (prime 4 dosi) + 1200 mg (5° dose); mantenimento: 1200 mg ogni 2 settimane (N= 96 paz.)
- Placebo (N= 47 paz.)

Alla randomizzazione i pazienti sono stati stratificati sulla base del punteggio EDSS al giorno 1 ($\leq 2,0$ o da 2,5 a 7,0 su una scala da 0 [nessuna disabilità] a 10 [morte] e in base alla terapia con immunosoppressori (IST) in corso o precedente (nessuna terapia in corso; in terapia con lo stesso immunosoppressore dopo recidiva o con nuovo immunosoppressore; o sospensione di una terapia in corso dopo l'ultima recidiva).

L'esito primario era il tempo alla prima recidiva¹² valutata dal *Relapse Adjudication Committee* (RAC)

Come esiti secondari sono stati valutati (in modo gerarchico): il tasso annualizzato di recidiva (ARR); la Δ dal baseline di EDSS, score di funzionalità neurologica e score di qualità della vita. Era prevista la chiusura formale dello studio alla 24° recidiva confermata dal RAC.

Risultati

La durata mediana dalla fase in doppio cieco dello studio PREVENT è stata di 90,93 sett. per il gruppo trattato con ECU e di 43,14 sett. per il gruppo Placebo. Il 90% dei pazienti era rappresentato da giovani donne (età media 45 aa); il 75% dei pazienti aveva una diagnosi di neuromielite ottica e il 25% di NMOSD; nei 24 mesi precedenti il 56% dei pazienti aveva avuto una recidiva come neurite ottica e l'81% come mielite trasversa; il tasso annualizzato era di circa 2 recidive ogni anno nei due anni precedenti; al baseline i pazienti avevano uno score EDSS (mediana) di 4 punti corrispondente ad una disabilità da moderata a grave; la maggior parte dei pazienti era in terapia con immunosoppressore (AZA o MMF + corticosteroide); il 24% non aveva terapie in corso; un terzo dei pazienti aveva assunto RTX in precedenza.

Nel periodo in studio il 3% (3/96) dei pazienti trattati con ECU è andato incontro ad una recidiva rispetto al 43% (20/47) dei pazienti trattati con Placebo; la differenza assoluta fra i due gruppi era del 40% e ha raggiunto la significatività statistica (HR 0.06 [IC95% da 0,02 a 0,20]). Rispetto agli esiti secondari solo la riduzione relativa del tasso annualizzato di recidiva (ARR) è risultata statisticamente significativa a favore di ECU e dell'ordine del

¹² ricaduta che si verifica durante il periodo di studio definita dall'insorgenza di nuovi sintomi neurologici o peggioramento di sintomi neurologici esistenti all'esame obiettivo (segni clinici) neurologico, che persiste per più di 24 ore come confermato dal Medico curante e successivamente dal RAC.

96% (HR 0.04 IC95% da 0,01 a 0,15). Non è stata osservata nessuna differenza fra i due gruppi rispetto alla variazione media degli score EDSS, di funzionalità neurologica e di qualità della vita.

ECU ha mostrato di ridurre la prima recidiva in tutti i sottogruppi predefiniti dal disegno di stratificazione dello studio.

La percentuale di pazienti liberi da recidiva era pari al 89,3% nel gruppo ECU e al 50,6% nel gruppo Placebo alla 48° settimana e del 82,5% vs 31,3% alla 144° settimana, rispettivamente.

Satralizumab

Questo farmaco è stato autorizzato mediante procedura centralizzata, sulla base di 2 studi registrativi principali:

- **Studio BN40898.** Si tratta di un RCT di fase 3 multicentrico doppio cieco controllato verso placebo che ha valutato l'efficacia e sicurezza di SATRA in *add on* a terapia immunosoppressiva (IST) a dosi stabili da almeno 8 sett. in 83 pazienti adolescenti (12-74 anni) con NMOSD positivi agli anticorpi anti-acquaporina- 4 ed almeno 2 recidive documentate (incluso il primo episodio) negli ultimi 2 anni di cui almeno 1 negli ultimi 12 mesi (*Jamamura T et al. N Engl J Med 2019; 381:2114-24*)
- **Studio BN40900.** RCT di fase 3 multicentrico doppio cieco controllato verso placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di SATRA in monoterapia in 95 pazienti adulti (18-74 anni) con NMOSD positivi agli anticorpi anti-acquaporina- 4 e almeno 1 episodio clinico documentato (incluso il primo episodio) negli ultimi 12 mesi; (*Traboulsee A et al, Lancet Neurol 2020; 19: 402-12*)

Tranne che per l'età e il numero di episodi di recidiva documentati negli ultimi 2 anni, i criteri di inclusione per entrambi gli studi erano:

- Punteggio EDSS tra 0 e 6,5
- diagnosi di NMO (criteri di Wingerchuk et al. 2006) definita dalla presenza di neurite ottica + mielite acuta + 2 elementi tra: ~~a~~- lesioni midollari in RM su > 3 segmenti vertebrali contigui; ~~b~~- RM encefalo non da SM; ~~c~~- anti AQP4-IgG+ (AQP4-IgG negativi limitata a circa il 30%);

oppure

- diagnosi di NMOSD (criteri Wingerchuk et al. 2007) definita da positività agli anti AQP4-IgG allo screening in presenza di entrambi i seguenti criteri:
 - episodi idiopatici singoli o ricorrenti di mielite longitudinale estensiva con lesioni midollari in RM su > 3 segmenti vertebrali;
 - neurite ottica ricorrente o contemporaneamente bilaterale);

L'esito primario di efficacia valutato dai due studi era: il tempo alla prima recidiva¹³ valutata da un Comitato di valutazione centrale (*Central Clinical Endpoint Committee -CEC*); i principali esiti secondari valutati erano rappresentati dalla variazione dal baseline del VAS score (dolore) e della scala FACIT *fatigue* alla 24 settimana.

Studio BN40898 (randomizzazione 1:1)

SATRA 120 mg SC (0, 2, 4) successivamente ogni 4 settimane (n= 41 paz.) *in add on*

Placebo (n= 42 paz.) *in add on*

adulti: AZA max 3 mg/kg/die; MMF max 3g/die, o ICS per via orale, max 15 mg/die di prednisolone o altro corticosteroide a dosaggio equivalente; adolescenti: steroidi orali associati ad AZA o MMF

Risultati

La durata mediana della fase in doppio cieco dello studio è stata di 107,4 sett. per il gruppo trattato con SATRA e di 32,5 sett. per il gruppo Placebo. Il 93% dei pazienti era rappresentato da giovani donne (età media 42 aa); 7 il numero di adolescenti (età media di circa 15 aa); il 73,5% dei pazienti aveva una diagnosi di neuromielite ottica e il 26,5% di NMOSD; circa il 67% dei pazienti era positivo agli anticorpi AQ4 al baseline i pazienti avevano uno score EDSS (mediana) di 3,5 punti corrispondente ad una disabilità da moderata a grave; il 45% dei pazienti era in terapia con steroidi orali, il 35% con AZA e il 14,5% con MMF; il tasso annualizzato di recidiva (mediana) era di 1,5.

Il 20% (8/41) dei pazienti trattati con SATRA è andato incontro ad una recidiva rispetto al 43% (18/42) dei pazienti trattati con Placebo; la differenza assoluta fra i due gruppi era del 23% e ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,38; [IC95% 0,16 a 0,88]). Se si considera la popolazione complessiva il numero di pazienti liberi

¹³ ricaduta che si verifica durante il periodo di studio definita secondo criteri stabiliti dal disegno dello studio dall'insorgenza di nuovi sintomi neurologici o peggioramento di sintomi neurologici esistenti attribuibili a NMO o NMSO che persistono da più di 24 ore.

da recidiva alla 48° settimana è stato pari all'89% nel gruppo SATRA e al 66% nel gruppo placebo e al 78% e 59% alla 96° settimana, rispettivamente. Quando i dati venivano analizzati per sottogruppo di pazienti AQ4 positivi le percentuali salivano al 92% vs 60% alla 48° sett. e al 92% vs 53% alla 96°sett. rispettivamente nel gruppo di trattamento con SATRA e nel gruppo di controllo.

Studio BN40900 (randomizzazione 2:1)

SATRA 120 mg SC (0, 2, 4)
successivamente ogni 4 settimane (n=63 pz)

Placebo (n=32 pz)

Risultati

La durata mediana della fase in doppio cieco dello studio è stata di 92,3 sett. per il gruppo trattato con SATRA e di 54,6 settimana per il gruppo Placebo. L'81% dei pazienti era rappresentato da giovani donne (età media 44 aa, il 99% sotto i 65 anni); il 75% dei pazienti aveva una diagnosi di neuromielite ottica e il 25% di NMOSD; circa il 65% dei pazienti era positivo agli anticorpi AQ4; al baseline i pazienti avevano uno score EDSS (mediana) di 3,5 punti corrispondente ad una disabilità da moderata a grave; l'87% dei pazienti era in terapia orale con immunosoppressori/altro; il tasso annualizzato di recidiva (mediana) era di 1,5.

Il 30% (19/63) dei pazienti trattati con SATRA è andato incontro ad una recidiva rispetto al 50% (16/32) dei pazienti trattati con Placebo; la differenza assoluta fra i due gruppi era del 20% e ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,45 [IC95% da 0,23 a 0,89]). Quando veniva considerata la popolazione complessiva il numero di pazienti liberi da recidiva alla 48° sett. era pari al 76% nel gruppo SATRA e al 62% nel gruppo placebo e al 72% e 51% alla 96° sett. rispettivamente. Quando i dati venivano analizzati per sottogruppo di paz, AQ4 positivi le percentuali salivano al 83% vs 55% alla 48° settimana e al 77% vs 41% alla 96°settimana rispettivamente nel gruppo di trattamento con SATRA e nel gruppo di controllo.

L'analisi della variazione dal baseline del punteggio VAS e dello score FACIT (esiti secondari) alla 24° settimana non ha mostrato nessuna differenza statisticamente significativa fra i gruppi di trattamento.

Sicurezza

Complessivamente satralizumab è stato ben tollerato dai pazienti arruolati negli studi registrativi tuttavia i dati relativi al suo profilo di sicurezza sono ancora limitati sia in termini numerici che per durata di esposizione al farmaco. Sono segnalate come ADR molto comuni l'iperlipidemia, la cefalea e l'artralgia mentre è comune l'ipertensione. Se si considerano le ADR segnalate per la classe dei farmaci inibitori dell'IL-6, anche per satralizumab è necessario valutare il rischio di infezioni e reazioni di ipersensibilità gravi. Infine, sono oggetto di attenzione da parte dell'Agenzia regolatoria europea il rischio di tossicità epatica e di eventi cardiovascolari maggiori.

1.10. Cenobamato come terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale

L'argomento non è stato trattato per l'assenza del componente di riferimento; verrà discusso nella riunione di novembre della CRF.

2.1. Nuovo Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione di ticagrelor: completamento della valutazione

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole al mantenimento degli attuali strumenti prescrittivi ai fini della prescrizione di ticagrelor in associazione ad ASA per la terapia antiaggregante in seguito ad un evento coronarico acuto, ovvero:

- il Piano terapeutico regionale per la prescrizione di prasugrel e ticagrelor 90 mg (Documento PTR n. 311), da impiegare per la prescrizione iniziale;
- il Piano terapeutico informatizzato su Piattaforma SOLE per la prescrizione del dosaggio di ticagrelor da 60 mg, da utilizzare per la prescrizione del farmaco nei pazienti che proseguono la terapia antiaggregante dopo il 1° anno

Tale decisione è assunta sulla base dei seguenti elementi:

- AIFA nel rinegoziare ticagrelor ha ritenuto di confermare la prescrizione attraverso un Piano terapeutico cartaceo, secondo i criteri di eleggibilità al trattamento già precedentemente definiti, sia per il dosaggio da 90 mg che per il dosaggio da 60 mg. Il nuovo Piano terapeutico introdotto da AIFA ha quindi lo scopo di unificare i precedenti strumenti prescrittivi previsti per il farmaco;
- come già osservato nella precedente riunione (vedi verbale della riunione del 22 settembre 2022), la CRF ritiene preferibile mantenere la attuale prescrizione informatizzata di ticagrelor 60 mg attraverso la Piattaforma SOLE, perché ciò comporta per i clinici minore aggravio in termini di tempo di compilazione del Piano e consente un monitoraggio più puntuale dell'utilizzo del farmaco;

La CRF ritiene, di conseguenza, di mantenere invariato anche il PT cartaceo per la prescrizione di ticagrelor 90 mg e di prasugrel.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella riunione di settembre la CRF aveva ritenuto di formulare un parere definitivo rispetto all'adozione del nuovo Piano terapeutico AIFA di ticagrelor dopo aver analizzato i dati di prescrizione del dosaggio da 60 mg dal momento della sua disponibilità in regime SSN (anno 2018).

Dal monitoraggio effettuato, considerando i pazienti incidenti al trattamento per il periodo dal 2018 a settembre 2022, è emerso che la maggior parte dei pazienti che hanno proseguito la terapia antiaggregante con questo dosaggio provenivano da un precedente trattamento con ticagrelor 90 mg e che la prosecuzione della terapia con la dose da 60 mg ha riguardato circa il 20% dei pazienti che hanno iniziato la terapia antiaggregante per una SCA. Tale dato si è mantenuto pressochè costante nell'ultimo triennio.

La durata media del trattamento con la dose da 60 mg, valutata per le coorti di pazienti incidenti negli anni 2018-2019, è stata pari a 24 mesi. La CRF quindi ha ritenuto importante poter continuare tale monitoraggio attraverso il PT regionale di ticagrelor 60 mg.

2.2. Abolizione del Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione di insulina degludec

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ritiene di mantenere l'argomento in approfondimento in attesa di definire uno strumento prescrittivo unico per le insuline basali disponibili.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 28 dicembre 2022