



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 22 settembre 2022 ore 14:30 – 18:43

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. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Ricconi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Il Prof. Giulio Marchesini Reggiani ha partecipato fino alle ore 16.00.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

1.1 Aggiornamenti del Documento di indirizzo regionale Aggiornamenti del Documento di indirizzo regionale sulla terapia della COVID-19 lieve moderata a rischio di progressione verso una forma grave alla luce delle ultime decisioni di AIFA alla luce delle ultime decisioni di AIFA

L'aggiornamento del Documento di indirizzo regionale sulla terapia della COVID-19 lieve moderata a rischio di progressione verso una forma grave e sulla profilassi della COVID-19 è stato approvato via mail dalla CRF in data 16 settembre 2022.

Durante la riunione la CRF viene informata che come preannunciato al momento della condivisione della bozza del Documento da approvare la Segreteria scientifica ha:

- aggiornato le tabelle relative ai dati di neutralizzazione in vitro per gli anticorpi monoclonali in modo da tenere conto dell'aggiornamento più recente apportato alle tabelle dalla Stanford University. Tali tabelle sono state considerate di riferimento dal Gruppo di Lavoro sul trattamento della COVID-19 in quanto aggiornate in tempo reale rispetto ai dati relativi alle varianti di SARS-CoV2 circolanti;
- inserito nel documento i risultati della flash survey dell'ISS relativa alle varianti di SARSCoV2 circolanti in Italia e nella nostra Regione pubblicata sul sito dell'ISS il 16 settembre.

Il Documento come concordato è stato immediatamente pubblicato sul sito ERSalute nella sezione del PTR ed inviato alle Aziende Sanitarie per la diffusione ed implementazione.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

COLANGIOMATOSI AVANZATA O METASTATICA DOPO UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pemigatinib in monoterapia per "il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO come di seguito riportato.

Trattamento: pemigatinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), **pemigatinib** in monoterapia dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica potrebbe/deve essere utilizzato”.

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

TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC), METASTATICO, 1° LINEA DI TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di cemiplimab in monoterapia per “il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), con espressione di PD-L1 (in $\geq 50\%$ delle cellule tumorali), senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, che presentano: NSCLC localmente avanzato e non sono candidati per la chemioradioterapia definitiva, oppure NSCLC metastatico”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di cemiplimab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia metastatica, come di seguito riportato.

Trattamento: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) **metastatico**, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, un anticorpo monoclonale (anti-PD1/anti-PD-L1) **pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab**, in prima linea di terapia, deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze, considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE** (per ognuno dei tre trattamenti)

Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

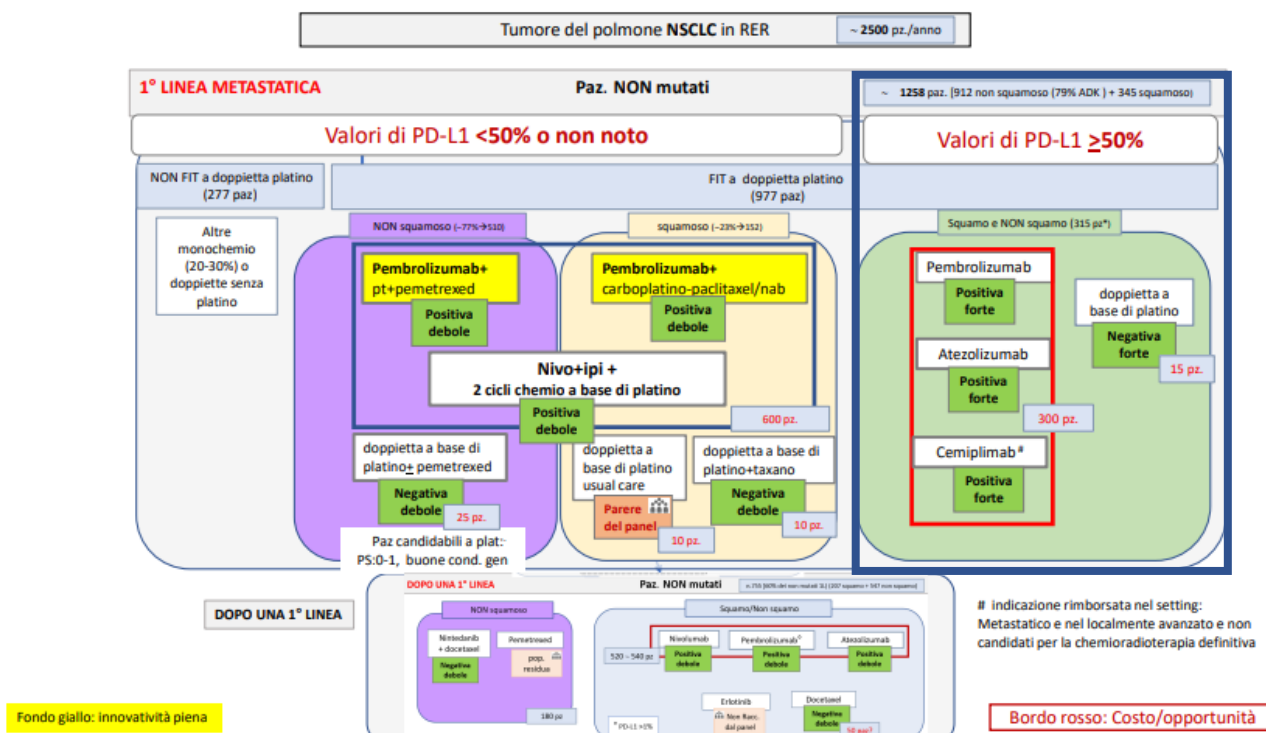
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, la doppietta chemioterapica a base di platino, in prima linea di terapia, non deve essere utilizzato.”

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**

Accordo del Panel su Costo/Opportunità

Poiché ai farmaci immunoterapici anti-PD1/anti-PD-L1, pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab per il trattamento di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), **nel setting metastatico**, con valori di PD-L1 $\geq 50\%$, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento di 1°Linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, focus sul setting di pazienti con valori di PD-L1>50%, (cornice blu)



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

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

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione di osimertinib in monoterapia per il "trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IB, II-IIIa il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di osimertinib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO nei due setting individuati (stadio IB vs stadi II-IIIa) come di seguito riportato.

Trattamento: osimertinib, terapia adiuvante nei pazienti EGFR+, stadio IB

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio IB il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) **osimertinib** in monoterapia come trattamento adiuvante dopo resezione completa **deve/potrebbe essere utilizzato**".

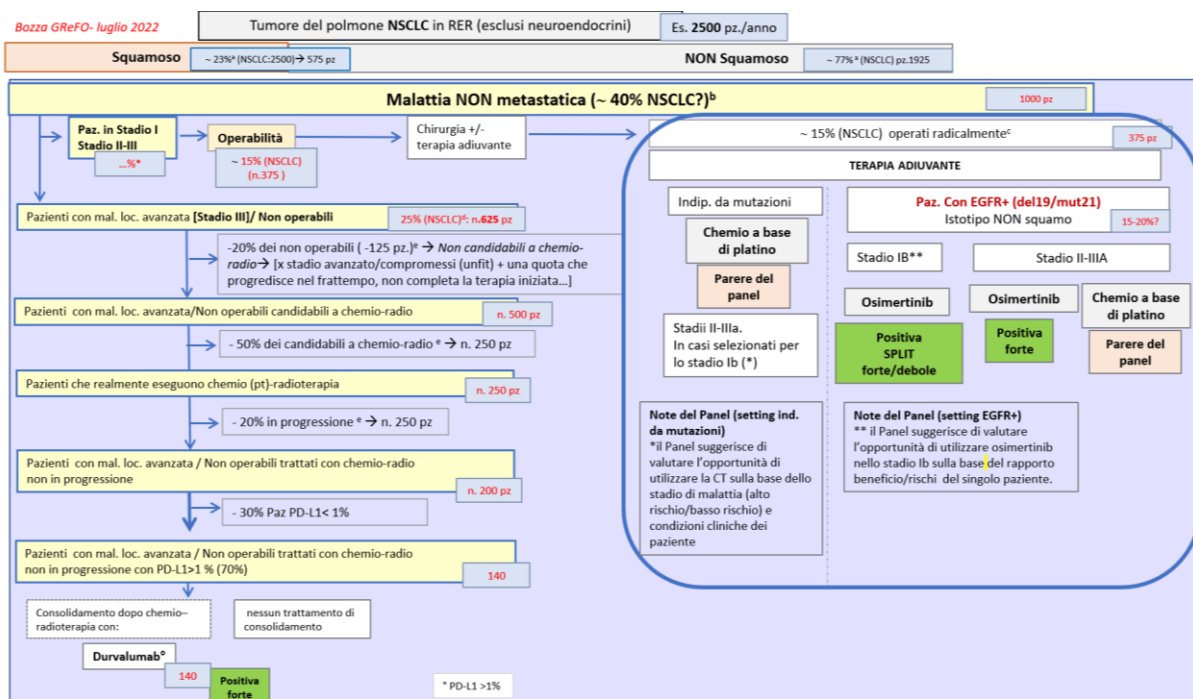
Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze, considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Trattamento: osimertinib, terapia adiuvante nei pazienti EGFR+, stadi II-IIIa

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), negli stadi II-IIIa, il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) **osimertinib** in monoterapia come trattamento **adiuvante**, dopo resezione completa, **deve essere utilizzato**".

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, 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 dei farmaci per il trattamento adiuvante del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in pazienti con mutazioni nel recettore per il fattore di crescita epidermico EGFR (cornice blu)



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

Note del Panel su terapia adiuvante - setting indipendentemente da mutazioni

*il Panel suggerisce di valutare l'opportunità di utilizzare la CT sulla base dello stadio di malattia (alto rischio/basso rischio) e condizioni cliniche del paziente.

Note del Panel su terapia adiuvante- setting EGFR+

** il Panel suggerisce di valutare l'opportunità di utilizzare osimertinib nello stadio Ib sulla base del rapporto beneficio/rischio del singolo paziente.

2.2. Cellule CD3 + autologhe trasdotte (TECARTUS®) per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton anti-CD19.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, inserisce in PTR nella apposita sezione per terapie geniche/cellulari il prodotto per terapia genica CAR-T: *brexucabtagene autoleucl* (Cellule CD3+ autologhe trasdotte anti CD-19) per il "trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (*mantle cell lymphoma*, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK)" secondo i criteri di eleggibilità definiti dal Registro web based AIFA. È classificato in classe H OSP ed AIFA gli ha riconosciuto l'innovatività.

Il farmaco sarà somministrato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Unità Operativa Complessa di Ematologia - Centro Hub designato per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T; le proposte di trattamento dovranno essere gestite nell'ambito della Commissione regionale di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il prodotto *brexucabtagene autoleucl*, non è un farmaco tradizionale, ma una terapia genica/cellulare parte di un processo produttivo individuale caratterizzato da varie fasi (inizia con la leucoferesi, continua con la processazione e si conclude con la somministrazione al paziente). Il processo autorizzativo, comunque, è sovrapponibile a quello di un farmaco tradizionale e ha previsto un'autorizzazione EMA e un'AIC. Nella G.U. n. 59 del 11.03.2022 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di *Brexucabtagene autoleucl*, terza terapia genica/cellulare CAR-T, l'autorizzazione EMA è avvenuta nel settembre 2021 e la designazione come farmaco orfano a partire da novembre 2019; tale terapia è stata classificata come H OSP ed è stato riconosciuto il requisito di innovatività piena. Con delibera regionale n. 1134 del 08/07/2019 è stata individuata l'Azienda

Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Unità Operativa Complessa di Ematologia - quale Centro Hub per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T per i pazienti dell'Emilia-Romagna. Successivamente con determina n. 14293 del 01/08/2019 è stata costituita una "Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T nella regione Emilia-Romagna (Commissione CAR-T) col compito di supportare l'Amministrazione regionale nel perseguimento dei seguenti obiettivi:

- individuare i criteri di selezione per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento CAR T (pazienti candidabili)
- condividere le modalità di invio dei pazienti candidabili al centro abilitato al trattamento
- definire i criteri per individuare le modalità di accesso ai servizi nelle diverse fasi del trattamento dei pazienti candidati al trattamento pagina 8 di 17 Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare
- definire il piano attuativo di gestione dei tempi d'attesa per garantire in modo equo l'erogazione dei trattamenti nei tempi utili al raggiungimento dei migliori risultati clinici e in armonia con eventuali indicazioni nazionali
- definire il fabbisogno regionale sulla base dei dati epidemiologici e individuare le eventuali criticità nell'offerta terapeutica
- promuovere in maniera condivisa la collaborazione dei servizi e dei professionisti coinvolti nelle varie fasi del trattamento
- definire i criteri di follow-up clinico e di monitoraggio delle attività del centro abilitato al trattamento."

La commissione ha iniziato i suoi lavori il 5 settembre u.s. e sta procedendo alla realizzazione degli obiettivi assegnati.

AIFA ha riconosciuto il requisito di innovatività piena sulla base di:

- **un bisogno terapeutico importante:** nessun farmaco ha attualmente indicazione specifica nei pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario in terza linea di terapia dopo fallimento di un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton. I dati disponibili in questo setting di terapia mostrano che i risultati ottenibili con le attuali terapie di salvataggio si aggirano intorno al 25-42% del tasso di ORR e che la mediana di sopravvivenza globale raramente supera i 10 mesi.
- **un valore terapeutico importante:** Il trattamento con *brexucabtagene autoleucl* ha permesso di ottenere un ORR di 84% con una risposta completa di 59%, una durata della risposta stimata a 24 mesi del 56.4% e una PFS mediana pari a 16.2 mesi; i risultati sulla sopravvivenza globale sono ancora immaturi (ad un follow up mediano di 16,8 mesi). Alcuni dati di confronto indiretto verso le attuali terapie di salvataggio suggeriscono un possibile importante beneficio a favore della terapia CART con un HR per la sopravvivenza globale pari a 0,26 e per la sopravvivenza libera da progressione di 0,56.
- **qualità delle prove: molto bassa,** la valutazione deriva dall'analisi del principale studio registrativo (di fase II), non controllato in aperto che, come tale, è assimilabile ad uno studio osservazionale. Il metodo GRADE suggerisce in tali casi di partire da una valutazione della qualità delle prove bassa; in questo caso, inoltre, la qualità è stata ridotta di un ulteriore punto a seguito di limiti riscontrati nella trasferibilità dello studio alla popolazione della pratica clinica. La popolazione studiata è, infatti, caratterizzata da soggetti con buon PS, senza rilevanti comorbidità né significative tossicità secondarie ai trattamenti precedenti. Inoltre, anche i pazienti già sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche (HSCT), o con coinvolgimento del SNC, o con infezioni virali croniche (p.e. HIV, HBV) sono stati esclusi dallo studio. La necessità di restringere la partecipazione a pazienti in buone condizioni generali e a basso rischio di complicanze, pur giustificabile in considerazione della non trascurabile tossicità dei trattamenti con CARTs, limita la generalizzabilità dei risultati alla popolazione target, che per le caratteristiche epidemiologiche del MCL è spesso caratterizzata da età avanzata e comorbidità. Inoltre, lo studio ha incluso solo 68 pazienti e se si considera la significativa eterogeneità del MCL, il numero limitato di pazienti trattati è un ulteriore elemento di incertezza in quanto limita la possibilità di valutazioni attendibili in specifici sottogruppi. Questo aspetto è stato anche rilevato da EMA, che ha considerato i dati disponibili nel dossier non esaustivi (soprattutto per quanto riguarda i pazienti di sesso femminile, i soggetti anziani, con comorbidità o con malattia ad alto rischio) e ha raccomandato una autorizzazione all'immissione in commercio di tipo condizionato.

(vedi scheda di innovatività disponibile on-line: [43 Tecartus KTE-X19 MCL scheda innovatività GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#))

2.3. Ofatumumab sc per il trattamento della sclerosi multipla

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 ofatumumab per somministrazione sottocutanea in PTR per il trattamento della sclerosi multipla relapsing remitting. Il farmaco è classificato in classe H, con prescrizione limitativa da parte dei Centri sclerosi multipla ed è collocato nel PHT. La prescrizione da parte dei Centri deve avvenire attraverso la Scheda cartacea elaborata da AIFA “per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida”. Tale scheda definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

La CRF ritiene che la distribuzione del farmaco debba avvenire, in analogia con gli altri farmaci per il trattamento di questa patologia, attraverso l’erogazione diretta da parte delle Aziende sanitarie.

La CRF, in considerazione del numero elevato di farmaci disponibili, considera necessario riunire quanto prima il Gruppo di lavoro farmaci neurologici - Farmaci per il trattamento della sclerosi multipla - al fine di definirne il posto in terapia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale rappresentato da una immunoglobulina G1 (IgG1) totalmente umana anti-CD20.

Il CD20 è una fosfoproteina transmembrana espressa sui linfociti B dallo stadio linfocita pre-B a quello di linfocita B maturo; CD20 è, inoltre, espressa su una piccola frazione di cellule T attivate.

Il legame di ofatumumab a CD20 induce la lisi delle cellule B CD20+ principalmente attraverso la citotossicità complemento-dipendente (CDC) e, in misura minore, attraverso la citotossicità cellula mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Anche le cellule T che esprimono CD20 sono deplete da ofatumumab.

Inizialmente è stato autorizzato per uso oncoematologico con somministrazione per via endovenosa; nel 2019, la formulazione per uso ev è stato oggetto di revoca dell’AIC per rinuncia alla commercializzazione.

Da aprile 2022 la formulazione per somministrazione sottocutanea è disponibile per il trattamento della sclerosi multipla in pazienti adulti secondo le condizioni negoziate da AIFA (GU n. 79 del 04.04.2022).

AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità per il trattamento di pazienti con SM relapsing remitting (SMRR) che presentano elevata attività di malattia, secondo criteri di eleggibilità al trattamento sovrapponibili a quelli degli altri farmaci rimborsati per l’uso in tale setting (fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, cladribina e ozanimod). Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea “per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida”, a cui il farmaco è stato aggiunto.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di ofatumumab s.c. per il trattamento della sclerosi multipla (SM) si è basata principalmente sui risultati di due RCT, in doppio cieco, double dummy, di analogo disegno, pubblicati sotto forma di unico report, in cui il farmaco è stato confrontato con teriflunomide. [Studi ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II, Hauser SL et al. NEJM 2020]

Per entrambi gli studi l’obiettivo era di dimostrare la superiorità di ofatumumab rispetto al comparator.

Sono stati arruolati complessivamente 1.882 pazienti (n = 927 in ASCLEPIOS I; n = 955 in ASCLEPIOS II) con diagnosi di sclerosi multipla e una storia di SMRR (il 94% dei pazienti aveva al momento dell’arruolamento una SMRR, il 6% una SM secondariamente progressiva - SPSM), un’età compresa tra 18 e 55 anni (età media 38 anni), un EDSS score tra 0,0 e 5,0 (EDSS score medio: 2,9), che avevano manifestato almeno una ricaduta nell’anno precedente lo screening (n. medio di ricadute nei 12 mesi precedenti: 1,2/1,3) e almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti lo screening o con evidenza di almeno una lesione Gd+ alla RM nell’anno precedente la randomizzazione (n. medio di ricadute nei 2 anni precedenti: 0,7/0,9; n. medio di lesioni Gd+: 1,5; il 60% circa dei pazienti non presentava lesioni Gd+) ed un quadro neurologico stabile da almeno un mese prima della randomizzazione.

Rispetto alla precedente terapia disease modifying, il trattamento con alemtuzumab o con lo stesso ofatumumab rappresentava un criterio di esclusione così come il mancato rispetto del periodo di washout per gli altri DMTs; la maggior parte dei pazienti arruolati proveniva da un precedente trattamento con IFN (41%; periodo di washout: non previsto) o con glatiramer (26%; periodo di washout: non previsto); l’8% dei pazienti

era stato trattato con dimetilfumarato (periodo di washout: 1 mese) ed il 6% con natalizumab (periodo di washout: 2 mesi).

Era previsto un periodo di trattamento fino a 30 mesi ed un follow up dopo l'ultima dose del farmaco in studio di almeno 9 mesi. La durata mediana di permanenza in studio è stata di 1,5 anni in ASCLEPIOS I e di 1,6 anni in ASCLEPIOS II.

L'esito primario era rappresentato, per entrambi gli studi ASCLEPIOS (studio 1 e studio 2) dal tasso annualizzato di ricadute (ARR); tra gli esiti secondari principali, riportati secondo l'ordine gerarchico di valutazione, sono stati valutati: la progressione della disabilità¹ (CDP) confermata a 3 e 6 mesi² ed il miglioramento della disabilità confermato a 6 mesi².

Risultati principali:

ARR (esito primario): l'ARR era pari a:

studio I: 0,11 con ofatumumab e a 0,22 con teriflunomide, con una differenza assoluta pari a -0,11 [95% CI da -0,16 a -0,06];

studio II: 0,10 con ofatumumab e a 0,25 con teriflunomide, con una differenza assoluta pari a -0,15 [95% CI da -0,20 a -0,09].

In entrambi gli studi ASCLEPIOS ofatumumab sc è risultato superiore in modo statisticamente significativo a teriflunomide.

Esiti secondari principali:

CDP a 3 mesi (pooled analysis): la percentuale stimata di pazienti³ con CDP a 24 mesi era pari al 10,9% con ofatumumab ed al 15,0% con teriflunomide; HR 0,66 [95% CI da 0,50 a 0,86]

CDP a 6 mesi (pooled analysis): la percentuale stimata di pazienti³ con CDP a 24 mesi era pari all'8,1% con ofatumumab ed al 12,0% con teriflunomide; HR 0,68 [95% CI da 0,50 a 0,92]

Miglioramento della disabilità confermato a 6 mesi (pooled analysis): la percentuale stimata di pazienti³ con miglioramento della disabilità a 24 mesi era pari all'11,0% con ofatumumab ed all'8,1% con teriflunomide; HR 1,35 [95% CI da 0,95 a 1,92]

In entrambi gli studi ASCLEPIOS ofatumumab sc è risultato superiore a teriflunomide per quanto riguarda la progressione della disabilità confermata a 3 mesi o 6 mesi, mentre la differenza tra i due trattamenti è risultata non statisticamente significativa per quanto riguarda l'esito "miglioramento della disabilità confermato a 6 mesi".

Sicurezza. La frequenza degli eventi avversi è risultata simili in termini assoluti con ofatumumab sc e teriflunomide (oltre l'80% dei pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi con entrambi i farmaci in entrambi gli studi), così come il tasso di interruzioni del trattamento per eventi avversi (poco più del 5% dei pazienti con entrambi i farmaci in entrambi gli studi).

2.4. Belimumab per il trattamento della nefrite lupica

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 dell'estensione di indicazione terapeutica di belimumab "in combinazione con terapie immunosoppressive di fondo per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica attiva" (GU 150 del 29 giugno 2022).

Per questa indicazione belimumab 200 mg (200 mg/ml) in formulazione da 4 penne pre-riempite da somministrare per via sottocutanea è rimborsato in classe H RRL su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, immunologo, internista, nefrologo; belimumab 400 mg polvere e solvente (80mg/ml) in formulazione iniettabile per via endovenosa ha un regime di fornitura esclusivamente ospedaliero (H OSP). La prescrizione deve avvenire mediante la scheda di registro *web-based* AIFA, che

¹ Definizione di progressione della disabilità adottata negli studi ASCLEPIOS: aumento dell'EDSS score $\geq 1,5$ punti se EDSS score al baseline = 0 o aumento dell'EDSS score $\geq 1,0$ punti se EDSS score al baseline = 1,0-5,0 punti o aumento dell'EDSS score $\geq 0,5$ punti se EDSS score al baseline $\geq 5,5$ punti.

² Rispetto agli esiti di disabilità, era predefinita la valutazione come pooled analysis dei 2 studi

³ In base alle curve di Kaplan Meyer

definisce sia i criteri di rimborsabilità sia i criteri per la prosecuzione del trattamento in regime SSN. La CRF ribadisce che il farmaco deve essere somministrato in associazione ad una terapia immunosoppressiva di fondo, non in alternativa ad essa.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune sistemica ad eziologia poco conosciuta e multifattoriale. È caratterizzata dalla produzione di un'ampia varietà di autoanticorpi (organo e non organo specifici) e di immunocomplessi responsabili del danno ad una molteplicità di organi e tessuti, inclusi i reni. Il coinvolgimento renale è presente in media nel 38% dei pazienti al momento della diagnosi e si verifica nel 40-70% dei pazienti durante il decorso della malattia. I pazienti con LES che hanno maggiori probabilità di sviluppare un interessamento renale sono di giovane età, maschi e africani, asiatici o ispanici. In circa il 10-20% dei pazienti la malattia renale progredisce fino allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*) entro 10-15 anni dalla diagnosi. La glomerulonefrite rappresenta la manifestazione sistemica più comune e grave e la causa più importante di morbilità e mortalità nel LES. [Hanly, 2016; Menez, 2018; Anders, 2020]

Le 6 diverse classi istopatologiche di LN definite dal *Renal Pathology Society Working Group e dell'International Society of Nephrology Working Group (ISN/RPS Criteria)* dal 2003 forniscono indicazioni prognostiche e guidano la scelta della terapia.

La mortalità è più alta tra i pazienti con LES con coinvolgimento renale proliferativo (Classi III e IV) e la progressione verso l'insufficienza renale è fortemente predittiva di mortalità.

Fino ad oggi la terapia di riferimento della LN si avvaleva di due schemi terapeutici di induzione: steroide ad alte dosi associato a ciclofosfamide (*off label*) o steroide ad alte dosi associato a micofenolato mofetil (Legge 648/96), seguiti rispettivamente da una terapia di mantenimento con azatioprina e steroide a bassa dose o micofenolato mofetil a dose più bassa (Legge 648/96) associato a steroide. In alternativa nella fase di induzione allo steroide ad alte dosi si può associare rituximab (*off label*). Nonostante la natura aggressiva di questi trattamenti, la gestione della LN rimane insoddisfacente poiché più del 60% dei pazienti non riesce a ottenere la remissione e fino al 25% dei pazienti in remissione sperimenta una ricaduta.

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ completamente umano prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante, specifico per la proteina solubile umana (BlyS) che riveste un ruolo importante nella selezione e sopravvivenza dei linfociti B nella produzione di citochine pro-infiammatorie. Belimumab blocca il legame del BlyS solubile con i suoi recettori sulle cellule B inducendone l'apoptosi.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia e sicurezza di belimumab in add on alla terapia standard, è stata valutata in un RCT doppio cieco, multicentrico controllato verso placebo in 448 pazienti adulti (con LN (*Furie R et al NEJM 2020*)).

I criteri di inclusione erano rappresentati da una diagnosi di LES (secondo criteri ACR) positività ANA (titolo $\geq 1:80$) e/o presenza di anti-dsDNA (≥ 30 IU/mL test ELISA) e LN attiva di Classe III (LN focale) o IV (LN diffusa) [escluse Class III(C), IV-S(C), e IV-G(C)] associate o meno a Classe V (LN membranosa) secondo i criteri ISN/RPS 2003 alla biopsia (eseguita entro 6 mesi o durante lo screening); rapporto proteinuria/creatinuria ≥ 1 ; malattia attiva che richiede un trattamento di induzione con alte dosi di steroide (HDCS) associato a ciclofosfamide (CYS) per via endovenosa o micofenolato mofetile (MMF) per via endovenosa o in formulazione orale. Venivano esclusi i pazienti in dialisi, con eGFR < 30 ml/min x 1,73mq, i pazienti con pregresso fallimento ad entrambi i trattamenti con CYS e MMF e pazienti con neuro LES.

Il disegno dello studio prevedeva che entro 60 giorni dalla randomizzazione ai due gruppi di trattamento (giorno 0) i pazienti iniziassero una terapia di induzione a base di corticosteroidi ad alte dosi (HDCS) associata a immunosoppressore CYS oppure MMF per via endovenosa, secondo il seguente schema:

- MMF 1-3g/die per via orale oppure micofenolato di sodio 720 mg - 2.160 mg/die per via orale oppure
- CYC 500 mg per via endovenosa ogni 2 settimane (± 3 giorni) per 6 infusioni;

A discrezione degli sperimentatori, durante la fase di induzione poteva essere associato un glucocorticoide ad alte dosi, secondo il seguente schema posologico: 3 boli di metilprednisolone 500-1.000 mg/bolo seguito da prednisone 0,5-1,0 mg/kg/die per via orale (dose massima giornaliera di 60 mg o equivalente).

Al giorno 0 i pazienti arruolati sono stati stratificati in base al tipo di regime d'induzione/mantenimento e in base all'etnia e randomizzati a due gruppi di trattamento:

<p>n= 223 belimumab 10mg/kg EV al giorno 0,15,29 poi ogni 28 gg</p>	<p>HDCS + CYS 500 mg EV / 2 sett (6 infusioni), seguita da azatioprina come mantenimento</p>
<p>n= 223 placebo</p>	<p>oppure HDCS + MMF 1g- 3g/die EV, seguita da MMF orale come mantenimento</p>

L'esito primario di efficacia valutato dopo 100 settimane di trattamento era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano il *Primary Efficacy Renal Response*⁴ (PERR)

Come esiti secondari (principali) sono stati valutati: CRR (*Complete renal response*) alla 104° sett; PERR alla 52° sett., *Time to renal-related event or death*; ORR (ordinal renal response: complete, partial o no response) alla 104° sett.

Risultati principali

Rispetto alle principali caratteristiche al baseline della popolazione arruolata nello studio:

- il 50% era di etnia asiatica ed il 14% afroamericano,
- il 58% aveva una istologia di classe III o IV e il 26% di classe III e V o IV e V,
- il rapporto uPCR era > 3 nel 41% dei pazienti e la eGFR mediana di 98,5 ml/min x1,73 mq,
- il punteggio di gravità di malattia (SLEDAI-2K) era >12 punti,
- l'88% dei pazienti era ANA positivo, il 77% presentava anticorpi anti-DsDNA, il 60% basso frazione C3 del complemento (<90 mg/dl),
- circa il 73% dei pazienti ha utilizzato un regime d'induzione /mantenimento a base di MMF;
- il 95% dei pazienti assumeva prednisone (dose media 69 mg/die),

All'arruolamento i pazienti in trattamento a dosi stabili con antimalarico, ACEi o ARB erano il 72% e il 67%, rispettivamente. Una percentuale non superiore al 20% aveva già assunto CYS o MMF in precedenza.

Esito primario a 104 settimane- PERR

Il 43% dei pazienti nel braccio belimumab ed il 32,3% nel braccio placebo ha raggiunto l'esito primario, con una differenza assoluta fra i bracci pari a +10,76%, OR 1,6 [95% CI da 1,0 a +2,3]. La superiorità è stata, quindi, dimostrata. Nello specifico dei singoli parametri che compongono l'esito:

- rapporto uPCR < 0,7, la differenza (in termini assoluti) a favore del braccio belimumab è stata + 10,7%
- eGFR non superiore al 20% del valore pre-flare oppure > 60 ml/min x 1,73mq: la differenza a favore del braccio belimumab è stata + 7,17%
- nessuna *rescue therapy* per fallimento terapeutico, la differenza a favore del braccio belimumab è stata + 8,52%

La valutazione dell'esito primario nell'ambito di un'analisi pre-definita per sottogruppi non ha evidenziato differenze statisticamente significative fra i regimi di induzione assunti (CYS vs MMF) e fra le etnie di appartenenza dei pazienti (afroamericani vs altre etnie) confermando i risultati a favore del gruppo belimumab.

Esiti secondari principali:

Rispetto alla sola terapia standard, belimumab ha dimostrato di migliorare in modo statisticamente significativo:

- CRR (*Complete renal response*)⁵ [OR: 1,74; 95% CI: da 1,11 a 2,74] alla 104° settimana;
- PERR alla 52° settimana [OR: 1,59; 95% CI: da 1,06 a 2,38]
- *Time to renal-related event or death*: il trattamento con Belimumab era associato ad una riduzione del rischio relativo del 49% di eventi renali o di morte associati a prognosi infausta o di morte in qualsiasi momento (HR: 0,51; 95% CI: da 0,34 a 0,77)

⁴ PERR= definito come: uPCR < 0,7 e riduzione dell'eGFR (stima) non superiore al 20% del valore pre-flare oppure > 60 ml/min x 1,73mq e nessuna rescue therapy per fallimento terapeutico
Non responder: nessun criterio di risposta PERR

⁵ CRR= definito come: uPCR < 0,5 e riduzione dell'eGFR (stima) non superiore al 10% del valore pre-flare oppure > 90 ml/min x 1,73mq e nessuna rescue therapy per fallimento terapeutico
Non responder: nessun criterio di risposta CRR

SICUREZZA

Il profilo di sicurezza di belimumab osservato in questo studio è risultato paragonabile a quello osservato per la sola terapia standard e coerente con il profilo già noto per questo farmaco.

2.5. Inserimento in PTR di farmaci valutati da AIFA come innovativi:

Il riconoscimento della innovatività terapeutica, piena o condizionata, ad un farmaco da parte di AIFA durante la negoziazione avviene attraverso l'applicazione di una metodologia esplicita da parte della CTS⁶ ed è accompagnata dalla pubblicazione delle Schede di valutazione dell'innovatività che descrivono in dettaglio il percorso di attribuzione di tale requisito; comporta, in base alla normativa in vigore (c.d. Legge Balduzzi), che il farmaco venga reso immediatamente disponibile per l'uso clinico nelle more del completamento delle procedure amministrative di inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri.

L'effettiva disponibilità di tali farmaci è, tuttavia, legata alla individuazione dei Centri prescrittori da parte delle Regioni.

In particolare, nella regione Emilia Romagna è competenza della CRF definire i requisiti che i Centri prescrittori devono possedere ai fini della loro individuazione che avviene da parte dei Settori Assistenza Ospedaliera e Territoriale in condivisione con le Aziende Sanitarie, tenendo conto di tali requisiti e dell'organizzazione delle Aziende.

Di conseguenza la CRF, al momento dell'inserimento in PTR dei farmaci innovativi, anche al fine di rispettare la normativa in vigore, ritiene di:

- prendere in esame le loro caratteristiche, con particolare riferimento alle indicazioni rimborsate, al regime di fornitura ed alle modalità prescrittive (Registri web based, Piani/Schede prescrittive cartacee);
- non valutare in dettaglio le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ma di considerare come riferimento le Schede di valutazione dell'innovatività predisposte da AIFA;
- valutare il contesto terapeutico in cui i farmaci si inseriscono, con particolare riferimento ad eventuali alternative terapeutiche;
- valutare la necessità/opportunità di attivare Gruppi di Lavoro al fine di definire il loro posto in terapia;
- individuare le caratteristiche che i Centri prescrittori devono possedere ai fini del loro riconoscimento e della loro attivazione, ove previsto, nella relativa area clinica sul Registro web based AIFA del singolo farmaco.

Sulla base di tale modalità sono stati presi in esame i seguenti farmaci:

Fenfluramina come terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di fenfluramina in PTR come ulteriore opzione per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet (DS) come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno 2 farmaci antiepilettici. Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata, sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato, una qualità delle prove (valutata mediante il metodo GRADE), bassa (si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/11_FINTEPLA_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

Fenfluramina è classificata in classe A con regime di fornitura RNRL ed è soggetta a PHT (G.U. n. 136 del 13.06.2022). La prescrizione, da parte dei Centri per la diagnosi trattamento e follow up della DS individuati dalla Regione Emilia-Romagna, deve avvenire attraverso il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione di fenfluramina in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento riportati.

In considerazione dei rischi associati all'uso del farmaco, oggetto di uno specifico programma di accesso controllato (CAP) concordato con le Autorità regolatorie, la CRF ritiene che l'erogazione debba essere limitato alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome di Dravet (DS) è una forma di epilessia encefalopatica ad insorgenza precoce durante l'infanzia. Presenta una prognosi infausta e si associa a comorbilità spesso gravi, in particolare a ritardo nello sviluppo e compromissione cognitiva, e ad una ridotta aspettativa di vita.

⁶ <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>

Ha un'incidenza di circa 1/20.000 nati ed una prevalenza stimata di circa 3/100.000. Si ritiene che la DS rappresenti circa il 7% di tutte le forme gravi di epilessia ad insorgenza prima dei 3 anni di età. Tra il 70 e l'80% dei pazienti presenta un'alterazione della funzione del trasportatore di membrana del sodio.

La DS è caratterizzata da crisi epilettiche di diverso tipo (febbrili ed afebbrili, generalizzate ed unilaterali, cloniche o tonico-cloniche) che compaiono nel 1° anno di vita (in genere tra 4 ed 8 mesi, spesso in concomitanza con un episodio febbrile).

Nei bambini tra 1 e 4 anni si possono presentare altri tipi di crisi, tra cui le crisi focali, miocloniche e le assenze atipiche. In genere la malattia evolve versus uno status epilepticus (SE).

La malattia si associa a morte improvvisa ed inattesa in corso di epilessia (SUDEP).

L'approccio terapeutico, finalizzato ad ottenere un adeguato controllo delle crisi, risulta molto eterogeneo e varia in funzione del tipo di crisi "preponderante" e del profilo di tollerabilità osservato nel singolo paziente.

Solo lo stiripentolo (in add on a valproato e clobazam) è approvato specificamente per il trattamento della DS, tuttavia, nella pratica clinica, vengono comunemente utilizzate associazioni comprendenti valproato di sodio, clobazam, topiramato e levetiracetam, mentre gli antiepilettici modulatori dei canali del sodio (es. CBZ, OXCZB, LTG, fenitoina o vigabatrin) vengono evitati per il rischio di aggravamento delle crisi.

L'utilizzo del clobazam compresse nel trattamento della DS avviene attualmente in base all'inserimento del farmaco nell'allegato P8 (farmaci ad uso pediatrico, ATC M-N) della legge 648/96.

La politerapia raramente riesce a ottenere la completa libertà dalle crisi. Più del 90% dei bambini, infatti, presenta farmacoresistenza e un controllo inadeguato delle crisi stesse a causa dell'eterogeneità di risposta ai farmaci disponibili e della natura altamente refrattaria delle crisi.

Il principio attivo di Fintepla® è la fenfluramina, un'amfetamina. Stimola diversi sottotipi di recettori 5-HT attraverso il rilascio di serotonina ed a tale effetto è attribuito l'effetto antiepilettico anche se l'esatta modalità d'azione di fenfluramina nella sindrome di Dravet non è nota.

Il farmaco è disponibile come soluzione orale alla concentrazione di 2,2 mg/ml, in flaconi da 60 ml, 120 ml o 360 ml.

Secondo quanto riportato in RCP, la terapia deve essere iniziata e controllata da un medico esperto nel trattamento dell'epilessia.

E' previsto che fenfluramina sia prescritta e distribuita secondo il relativo programma di accesso controllato (CAP) concordato con le Autorità regolatorie al fine di minimizzare il rischio di un uso off label del farmaco come anoressizzante e formare i medici prescrittori, in particolare rispetto alla necessità di assicurare il monitoraggio periodico della funzionalità cardiaca dei pazienti, per il rischio potenziale di valvulopatia.

Tale rischio evidenziatosi con l'uso di fenfluramina come anoressizzante è oggetto di particolare attenzione da parte delle Autorità regolatorie, che hanno chiesto l'istituzione di un Registro osservazionale con lo scopo di ottenere informazioni sulla sicurezza a lungo termine del trattamento con Fintepla® ed il cui report finale è atteso per ottobre 2031.

Pegcetacoplan nel trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di pegcetacoplan in PTR per l'indicazione autorizzata e rimborsata per: "Trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi." Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività condizionata, sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove, (valutata mediante il metodo GRADE) alta (si veda la Scheda di valutazione della innovatività di pegcetacoplan:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/4_ASPAVELI_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Il farmaco è classificato in classe H RRL e la prescrizione da parte di Centri ospedalieri o specialista ematologo deve avvenire attraverso il relativo Registro web-Based AIFA (GU 183 del 13.08.2022).

Considerato che il farmaco è indicato come seconda linea di terapia dell'EPN, la CRF ritiene che l'apertura del Registro web based possa essere estesa ai Centri (UU.OO. ematologia) attualmente già individuati per la diagnosi, trattamento e follow up di questa malattia rara.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una malattia molto rara in cui l'attivazione non controllata del sistema del complemento determina manifestazioni correlate a emolisi cronica, ridotta funzionalità del midollo osseo (anemia cronica anche grave, granulocitopenia e trombocitopenia) ed eventi tromboembolici che rappresentano la principale causa di morte in questi pazienti. Può presentarsi a qualsiasi età, ma la diagnosi è più frequente in età adolescenziale o nella terza/quarta decade della vita. Ha una prevalenza in Europa di 15,9 per milione di abitanti e una incidenza di 1-1,5 per milione di nuovi nati.

I farmaci finora approvati e rimborsati dal SSN per il trattamento della EPN sono eculizumab e ravulizumab. Eculizumab e ravulizumab condividono lo stesso meccanismo d'azione e la Ditta che li commercializza. Sono mAb IgG2/4k selettivi e umanizzati che legano specificamente la proteina C5 della cascata del complemento terminale, inibendone la scissione durante l'attivazione del complemento.

Eculizumab viene somministrato per via endovenosa secondo uno schema che dopo una fase di induzione di 4 settimane prevede una somministrazione ev ogni 14 giorni. Il brevetto di eculizumab risulta scaduto nel 2020 ed EMA a marzo 2022 ha aperto la procedura per la valutazione del suo primo biosimilare.

Ravulizumab viene somministrato per via endovenosa secondo uno schema che, dopo una dose di carico, prevede una somministrazione ev ogni 8 settimane (a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico). La dose da somministrare si basa sul peso corporeo del paziente (vedi Tabella 1. RCP).

Le attuali linee guida (Brodsky RA et al, Blood 2014 e Sahin F et al, Am J Blood Res. 2016) raccomandano di iniziare il trattamento con farmaci anti-complemento in tutti i pazienti con diagnosi di EPN, emolisi attiva e malattia sintomatica e di proseguirlo per tutta la vita.

Pegcetacomplan (PEGC) è una molecola simmetrica formata da due pentadecapeptidi identici legati alle estremità di una molecola lineare di PEG da 40 kDa; le frazioni peptidiche si legano al complemento C3 ed esercitano un'ampia inibizione della cascata del complemento (formazione di C3b e MAC) e in tal modo controllano i meccanismi che causano sia l'emolisi intravascolare che extravascolare.

La frazione di PEG da 40 kDa conferisce una migliore solubilità e un tempo di permanenza più lungo nell'organismo dopo la somministrazione del medicinale.

Pegcetacomplan è disponibile in formulazione iniettabile per via sottocutanea alla dose di 1.080 mg due volte/settimana (giorni 1 e 4) attraverso una pompa per infusione a siringa in grado di dispensare dosi fino a 20 mL. La durata dell'infusione è di circa 30 minuti (se si utilizzano due sedi) o di circa 60 minuti (se si utilizza una sola sede). Per i pazienti che passano da un inibitore di C5 a PEGC:

le prime 4 settimane, viene somministrato 1.080 mg x 2 volte/settimana SC in aggiunta alla dose abituale di inibitore di C5 in modo da ridurre al minimo il rischio di emolisi associato alla brusca interruzione del trattamento. Dopo 4 sett. si deve interrompere il trattamento con l'inibitore di C5 prima di continuare in monoterapia con PEGC.

La somministrazione a domicilio è possibile solo previa formazione del paziente/del caregiver all'uso della pompa a siringa.

Setmelanotide per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a deficit di proopiomelanocortina (POMC) o del recettore della leptina (LEPR)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di setmelanotide in PTR per l'indicazione autorizzata e rimborsata per il "trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a deficit di proopiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni". Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena, sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, molto bassa⁷ (si veda la Scheda di valutazione dell'innovatività di setmelanotide:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1752879/16_IMCIVREE_scheda_innovativita_GRADE.pdf).

Il farmaco è classificato in classe H RRL e la prescrizione da parte dei Centri ospedalieri individuati dalle regioni deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA (G.U. n. 200 del 27.08.2022).

⁷ In base ai criteri definiti dalla CTS di AIFA è possibile il riconoscimento dell'innovatività piena ad un farmaco a fronte di una qualità delle prove bassa o molto bassa, in considerazione della estrema rarità della patologia da trattare (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>)

Da un'analisi del Registro malattie rare regionale non risultano attualmente pazienti residenti/assistiti in Regione Emilia Romagna affetti deficit di POMC o LEPR. Ciò è coerente con il fatto che si tratta di un complesso di patologie ultrarare. La CRF ritiene, pertanto, che l'apertura del Registro web based ai Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up delle malattie endocrine rare dovrà avvenire nel momento in cui dovessero essere segnalati al Settore Assistenza Ospedaliera pazienti di nuova diagnosi con i criteri di eleggibilità al trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome da deficit di POMC o LEPR è una famiglia di patologie ultrarare, con prevalenza non nota. Secondo quanto riportato nel dossier registrativo di setmelanotide, al momento attuale, sono descritti meno di 200 casi nel mondo.

Secondo un'altra stima, invece, basata sui dati di letteratura disponibili al 2020, si indica la possibilità che ne siano affetti circa 998 pazienti in EU.

L'insorgenza dei sintomi avviene in genere in età pediatrica; la malattia si manifesta tipicamente con iperfagia; il BMI raggiunge e supera i 40 kg/mq nell'adulto. Bambini tra 6 e 8 anni possono arrivare a pesare più di 100 kg. Si riscontrano tipicamente livelli elevati di leptina ed iperinsulinismo, ritardo nella pubertà e deficit della risposta immunitaria, con conseguente aumento del rischio di infezioni, associate a deficit di LEPR e bassi livelli di ACTH, ipoglicemia, ipocortisolismo ed ipotiroidismo; sono inoltre caratteristici cute pallida e capelli rossi nei pazienti con deficit di POMC.

La diagnosi è genetica.

Entrambi i deficit compromettono la regolazione ipotalamica dell'assunzione di cibo: le melanocortine derivate dalla POMC inibiscono l'appetito attraverso l'attivazione del recettore MC4-R, al contrario il peptide AGRP (peptide correlato all'Agouti o AGRP) lega lo stesso recettore con funzione antagonista e inibisce il senso di fame. Non si tratta di un meccanismo on/off ma il sistema si mantiene in equilibrio sulla base dei quantitativi prodotti dei singoli mediatori.

L'obesità da deficit di POMC è causata dalla perdita bi-allelica (omozigote o eterozigote composta) della funzione del gene POMC e/o dalla perdita bi-allelica della funzione del gene PCSK1 che compromette la scissione del peptide precursore della POMC. Il deficit completo di POMC (mutazioni bialleliche) determina la perdita dell'agonista endogeno dell'MC4R. Poiché l'antagonista endogeno AGRP non è interessato, ciò si traduce in un tono melanocortinico marcatamente ridotto, che si manifesta come iperfagia.

L'obesità da deficit di LEPR è causata dalla perdita bi-allelica (omozigote o eterozigote composta) della LEPR. Nel deficit di LEPR, i pazienti perdono la capacità di regolare sia i neuroni POMC che AGRP, con conseguenti bassi livelli basali del tono melanocortinico. Inoltre, LEPR è espresso su altre popolazioni neuronali (non melanocortiniche) sia all'interno dell'ipotalamo che in altre aree coinvolte nella ricompensa alimentare come lo striato e l'area tegmentale ventrale. Pertanto, l'iperfagia e l'obesità nei pazienti con deficit di LEPR sono generalmente più gravi di quanto si osserva nel deficit di POMC, essendo mediate sia dalla via della melanocortina (target di setmelanotide) che da vie indipendenti dalla melanocortina.

Entrambi i tipi di deficit si associano a diverse comorbidità gravi e potenzialmente pericolose per la vita a carico dell'apparato respiratorio, cardiovascolare, del fegato e dell'apparato muscolo-scheletrico. In particolare, sono frequenti patologie cardiovascolari, ipertensione, anomalie lipidiche e diabete mellito di tipo 2, apnea ostruttiva del sonno, fratture/malformazioni/artrite agli arti inferiori, ritardo nella crescita e nello sviluppo puberale ed insufficienza surrenalica.

Setmelanotide è un agonista selettivo del recettore MC4; secondo quanto riportato in RCP, il meccanismo d'azione si basa sulla capacità del farmaco di ristabilire l'attività del percorso del recettore MC4 per ridurre la fame e favorire il calo ponderale attraverso una diminuzione dell'apporto calorico ed un aumento del dispendio energetico.

È disponibile come soluzione in flaconcino multidose per uso s.c. contenente 10 mg di principio attivo in 1 ml. Deve essere somministrato nell'addome una volta al giorno, all'inizio della giornata (per massimizzare la riduzione della fame durante la giornata), indipendentemente dai pasti.

La posologia è adattata in base a: peso, risposta clinica e tollerabilità, secondo lo schema riportato in RCP; la posologia massima è di 2,5 mg/die nei pazienti tra 6 e 11 anni compiuti e di 3 mg/die a partire dai 12 anni di età. È possibile la somministrazione a domicilio previa formazione del paziente/del caregiver.

Odevixibat per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva

Argomento non trattato: in considerazione del poco tempo disponibile e del fatto che in base alle informazioni presenti nelle banche dati farmaceutiche odevixibat risulta non ancora disponibile in commercio, la CRF ha ritenuto di affrontare la discussione del farmaco nella riunione di ottobre.

Eculizumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da miastenia gravis generalizzata (MGg) e da disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento di eculizumab in PTR per le nuove indicazioni autorizzate di seguito riportate.

- “Trattamento di pazienti adulti affetti da miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg) in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell’acetilcolina (AChR).” Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l’innovatività condizionata, sulla base di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa (si veda la Scheda di valutazione della innovatività di eculizumab, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/57_SOLIRIS_+scheda_innovativita_GRADE_1_5923_MGg.pdf)
- “Trattamento del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia.” Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l’innovatività piena, sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, moderata (si veda la Scheda di valutazione della innovatività di eculizumab, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1764848/56_SOLIRIS_scheda_innovativita_GRADE_15_906_NMOSD.pdf)

Per entrambe le indicazioni il farmaco è rimborsato in classe H OSP e la prescrizione da parte di un Centro ospedaliero o ad esso assimilabile deve avvenire attraverso i relativi Registri web-Based AIFA (GU 210 del 08.09.2022).

Per quanto riguarda la miastenia gravis l’analisi del Registro malattie rare regionale non ha permesso di risalire al numero di pazienti residenti/assistiti in Regione Emilia Romagna affetti da una forma refrattaria. La CRF ritiene pertanto che l’apertura del Registro web based ai Centri individuati per la diagnosi, trattamento e follow up della MGg avverrà nel momento in cui dovessero essere segnalati al Settore Assistenza ospedaliera pazienti con i criteri di eleggibilità al trattamento.

Rispetto all’estensione di eculizumab nel trattamento della NMOSD nei pazienti con decorso recidivante della malattia, in considerazione del fatto che è una malattia autoimmune grave di ambito neurologico, la CRF ritiene che l’apertura del registro AIFA web-based possa essere concessa ad una neurologia per provincia su richiesta della Direzione Sanitaria di competenza. Rispetto a tale indicazione del farmaco la CRF ritiene opportuno un approfondimento del suo posto in terapia rispetto agli altri farmaci con la stessa indicazione negoziati da AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Miastenia Gravis (MG) è una malattia rara autoimmune della giunzione neuromuscolare che si manifesta con faticabilità fluttuante della muscolatura oculare, bulbare e degli arti. Nella maggior parte dei pazienti con MG la malattia può essere gestita con inibitori dell’acetilcolinesterasi, glucocorticoidi e/o immunosoppressori tradizionali e in alcuni casi con la timentomia. Tuttavia, un sottogruppo di pazienti presenta una forma di malattia estremamente difficile da controllare, denominata MG generalizzata refrattaria (MGg). In letteratura non c’è accordo sulla definizione di refrattarietà e in generale i criteri adottati sono gravità di malattia, inefficacia dei precedenti trattamenti, precedenti trattamenti sospesi per motivi di sicurezza, deterioramento clinico del paziente che richiede terapie per le esacerbazioni quali: plasmateresi, immunoglobuline IV, accesso in terapia intensiva. I trattamenti maggiormente utilizzati nella pratica clinica in queste forme sono rappresentati da: rituximab (utilizzato off label) e l’uso periodico di immunoglobuline per via ev (inserite nella lista dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche) o plasmateresi. La ciclofosfamide per via orale (inserita nella lista dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche autoimmuni) è raccomandata in queste situazioni cliniche anche se le raccomandazioni della

Consensus italiana (Evoli et al. 2019) ne limitano l'uso ai pazienti che hanno fallito con agenti meno tossici, compreso rituximab, in considerazione degli eventi avversi gravi come alopecia, leucopenia, nausea, vomito, cistite emorragica, sterilità, aumento del rischio di infezione e neoplasie maligne che ne caratterizzano il profilo di sicurezza.

La prevalenza della MG descritta da 24 studi pubblicati (Deenen JCW et al, 2015) riporta come limite superiore 35/100.000 soggetti.

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 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 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, metotrexato, la ciclofosfamida o trattamenti con IgG IV e plasmaferesi.

Per entrambe le indicazioni eculizumab viene somministrato alla dose di 900 mg per via endovenosa ogni settimana per le prime 4 settimane; come mantenimento alla dose di 1200 mg nella quinta settimana e ogni successivamente ogni 14 giorni \pm 2 giorni.

Vosoritide per il trattamento dell'acondroplasia

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di vosoritide in PTR per l'indicazione rimborsata SSN nel "trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica". Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena; non sono al momento disponibili le motivazioni a supporto di tale decisione, non essendo pubblicata la Scheda di valutazione dell'innovatività sul sito di AIFA.

Vosoritide è classificato in classe H RRL (G.U. n. 213 del 12.09.2022). La sua prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up dell'acondroplasia deve avvenire mediante il Registro web based AIFA dedicato.

In considerazione della estrema rarità della malattia, d'accordo con l'Area qualità delle cure, reti e percorsi del Settore Assistenza Ospedaliera si ritiene di autorizzare la prescrizione sul registro alla U.O. Pediatria della AOU di Bologna, che ha attualmente in carico pazienti che presentano i criteri di eleggibilità al trattamento. L'attivazione eventuale di altri Centri per l'acondroplasia avverrà in funzione della necessità di presa in carico di eventuali pazienti attualmente non noti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'acondroplasia è una malattia rara, autosomica dominante, causata da una mutazione nel gene del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (FGFR3), un recettore transmembrana, importante per la regolazione della crescita lineare delle ossa.

L'incidenza stimata è pari a circa 1/25.000 nati vivi.

Segni clinici caratteristici sono rappresentati dalla presenza di arti corti con rizomelia, un tronco lungo e stretto, macrocefalia con fronte bombata e ipoplasia medio-facciale con sella nasale infossata. L'ipotonia è comune, ed esita nell'iper mobilità articolare, soprattutto a livello degli arti inferiori.

Nella prima infanzia, le dimensioni ridotte o le anomalie della forma del forame magno possono causare gravi sequele, come la compressione del midollo spinale o dell'arteria vertebrale (che rendono necessaria la chirurgia decompressiva).

La cifosi toraco-lombare è molto comune nella prima infanzia, ma nel 90% dei pazienti si risolve nel tempo. I pazienti sviluppano più lentamente la motricità "grossolana" a causa dell'accorciamento degli arti e del collo, della macrocefalia e dell'ipotonia.

Gli adulti raggiungono un'altezza ridotta.

L'aspettativa di vita è analoga a quella della popolazione generale.

Vosoritide è un peptide natriuretico di tipo C (CNP) modificato. Analogamente al CNP endogeno si lega al recettore del peptide natriuretico B (NPR-B), inibendo la cascata di chinasi che regola negativamente la crescita dell'osso endocondrale, favorendo la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

È disponibile come polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso s.c.

La dose abituale è di 15 µg/kg/die; il trattamento deve essere interrotto dopo la conferma dell'assenza di ulteriore potenziale di crescita, indicata da una velocità di crescita < 1,5cm/anno e dalla chiusura delle epifisi.

3.1. Recepimento nuovo PT AIFA di ticagrelor

L'argomento è mantenuto in approfondimento al fine di valutare l'andamento prescrittivo di ticagrelor 60 mg negli ultimi anni.

I componenti della CRF sono tuttavia orientati a ritenere preferibile mantenere la prescrizione informatizzata di ticagrelor 60 mg attraverso il sistema regionale SOLE che comporta per i clinici minore aggravio in termini di tempi di compilazione del Piano terapeutico e consente un monitoraggio più puntuale dell'utilizzo del farmaco.

3.2. Aggiornamento rimborsabilità di lacosamide

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, in considerazione:

- delle modifiche recentemente intervenute riguardo alla rimborsabilità di lacosamide;
- della rivalutazione del farmaco in corso presso la CTS di AIFA;
- della necessità di definire modalità per la gestione della prescrizione per i pazienti già in trattamento stabile con il farmaco e per i pazienti naïve;

nelle more del pronunciamento definitivo da parte di AIFA rispetto alle condizioni di rimborsabilità del farmaco ritiene che:

- per i pazienti già in trattamento con controllo adeguato delle crisi epilettiche, debba essere garantita la prosecuzione della terapia con le precedenti modalità di prescrizione, ovvero mediante ricetta DEMA del MMG, trattandosi di pazienti già in trattamento e non di prime prescrizioni;
- per i nuovi pazienti, occorra garantire il rispetto degli attuali formalismi prescrittivi e dei criteri di eleggibilità al trattamento in vigore dal 1° luglio us.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco viene aggiornata rispetto alle recenti novità che riguardano la rimborsabilità SSN del farmaco lacosamide, ovvero:

- limitazione della rimborsabilità ai pazienti adulti con crisi focali che non hanno risposto in modo adeguato o non hanno tollerato levetiracetam, con introduzione di un piano terapeutico cartaceo per la prescrizione da parte dello specialista neurologo, in vigore dal 1 luglio 2022 (G.U. n. 151 del 30.06.2022);
- revisione da parte di AIFA del Piano terapeutico che diventa piano per la 1° prescrizione che deve avvenire da parte dello specialista neurologo, in vigore dal 2 agosto 2022 (G.U. n. 178 del 01.08.2022).
Le prescrizioni successive alla prima possono avvenire da parte del MMG.

Lacosamide è disponibile in commercio e rimborsata SSN a partire dal 2010 per il trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria, come terapia aggiuntiva a partire dai 16 anni di età

nei pazienti con epilessia (GU n. 84 del 12.04.2010), dal 2018 è rimborsata anche l'indicazione in monoterapia (GU n. 113 del 17.05.2018). Per entrambe le indicazioni fino all'entrata in vigore dei provvedimenti sopra citati il farmaco era classificato in classe SSN A con regime di fornitura RR, senza obbligo di compilazione di un Piano terapeutico da parte dello specialista.

4.1. Precisazioni rispetto al costo della terapia con oritavancina rispetto a dalbavancina

Oritavancina è stata valutata nella riunione della CRF del 19 maggio us. La CRF aveva assunto la seguente decisione rispetto all'inserimento del farmaco in PTR:

“La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per oritavancina per l'uso nel trattamento delle infezioni acute di cute e tessuti molli (ABSSSI) ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco. La prescrizione mediante la Scheda cartacea AIFA, utilizzabile per la prescrizione sia di dalbavancina sia di oritavancina, come stabilito da AIFA, è riservata all'infettivologo o, in sua assenza, a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO. La rimborsabilità SSN è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili, limitatamente alle seguenti condizioni:

- 1° linea in pazienti inizialmente trattati in ambiente ospedaliero in caso di necessità/possibilità di successiva gestione a domicilio;
- 2° linea in pazienti per i quali si prevede di proseguire la gestione in ambiente ospedaliero.

Nel caso di dalbavancina, la attuale Scheda AIFA di prescrizione supera la Scheda regionale di prescrizione (Documento PTR n. 291) che viene eliminata dal PTR.

La CRF ritiene, inoltre, superato il Documento PTR n. 290 di valutazione di dalbavancina e decide di produrre un unico Documento di valutazione per entrambi gli antibiotici.

La Commissione sottolinea che per entrambi i farmaci gli studi registrativi hanno arruolato esclusivamente pazienti affetti da cellulite, ascessi maggiori e infezione del sito chirurgico; in coerenza con la definizione di ABSSSI i criteri FDA 2010 includono nella definizione pazienti con cellulite/erisipela, infezioni delle ferite chirurgiche, ascessi cutanei maggiori, infezioni delle ustioni con una superficie ≥ 75 cm² che appare arrossata, edematosa e/o presenta indurimento accompagnato da ingrossamento dei linfonodi o da sintomi sistemici (es. febbre).

In considerazione del diverso costo del trattamento con i due farmaci, la CRF raccomanda, nella scelta della opzione da impiegare, ove clinicamente possibile, di considerare anche il costo.”

In riferimento al costo della terapia con oritavancina rispetto a dalbavancina, le informazioni disponibili al momento della discussione indicavano una differenza di costo rilevante fra i due farmaci.

La CRF viene informata dalla Segreteria Scientifica che, attualmente, il prezzo massimo di cessione alle Aziende sanitarie SSN risulta allineato per i due antibiotici.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 14.11.2022