



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

**COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**  
**Verbale riunione del giorno 23 giugno 2022 ore 14:30 – 18:30**

La riunione si è tenuta in modalità mista: in presenza con possibilità di collegamento in remoto, attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato in presenza i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott.ssa Nilla Viani.

Hanno partecipato in videocollegamento i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Barbara Gavioli; Dott. Davide Tassinari, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

***Presenze Segreteria Scientifica:***

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

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

La CRF viene informata che in data 07.06.2022, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha ampliato la possibilità di utilizzo di tixagevimab/cilgavimab per la PrEP. In particolare, nell'ambito delle categorie di rischio già precedentemente identificate, non è più necessario effettuare la sierologia per anticorpi anti-SARS-CoV-2 ai fini dell'accesso alla profilassi, ma la decisione di trattamento deve essere assunta dal clinico in base alla storia clinica e alla valutazione del singolo paziente; tale decisione è motivata dal fatto che se da un lato è infrequente trovare pazienti con sierologia completamente negativa, dall'altro lato non è attualmente possibile definire un cut-off affidabile relativamente alla presenza o all'assenza di protezione sulla base di uno specifico livello di anticorpi.

Si è in attesa che AIFA si pronunci rispetto all'uso di tixagevimab/cilgavimab per il trattamento della COVID-19 nei pazienti ad elevato rischio di progressione verso una forma grave per poi aggiornare il Documento di indirizzo.

**2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione**

**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 atezolizumab in monoterapia per "il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1  $\geq$  50% sulle cellule tumorali (TC) o  $\geq$  10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione di atezolizumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

**Trattamento:** atezolizumab o pembrolizumab

**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 o atezolizumab, 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**

**Trattamento:** doppietta chemioterapica a base di platino

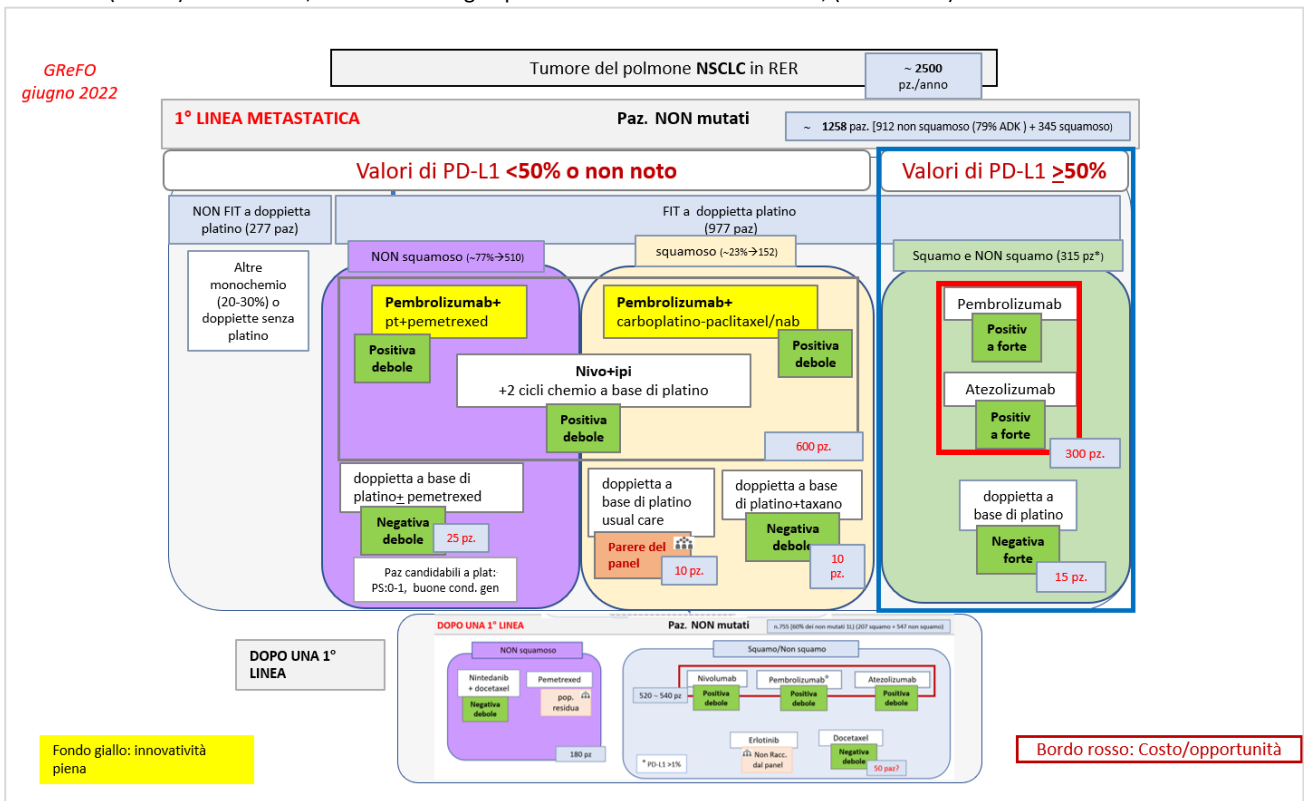
**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, con valori di PD-L1 $\geq$ 50%, la doppietta chemioterapica a base di platino, in prima linea di terapia, non deve essere utilizzato.”

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 o atezolizumab per il trattamento di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) 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 $\geq$ 50%, (cornice blu)



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

## TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO ORMONO- SENSIBILE (MHSPC)

### 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 indicazioni di enzalutamide ed apalutamide nel trattamento di uomini adulti con carcinoma della prostata metastatico ormono-sensibile (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in combinazione con terapia di deprivazione androgenica ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui trattamenti disponibili nello stesso setting di terapia, come di seguito riportato.

**Trattamento:** apalutamide o enzalutamide+ terapia di deprivazione androgenica (ADT) - setting di malattia ad *alto volume*

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico **ormono-sensibile**, con malattia **ad alto volume**, un trattamento con un inibitore del segnale del recettore androgenico, **apalutamide\* o enzalutamide** in associazione alla terapia di deprivazione androgenica (ADT), 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**

\*prescrizione di apalutamide secondo i criteri di eleggibilità definiti nel Registro web based AIFA, con particolare riferimento ai pazienti con malattia ad alto volume la cui prescrizione è limitata ai pazienti non candidabili a docetaxel. Tutti i pazienti devono presentare almeno una metastasi ossea.

**Trattamento:** docetaxel + terapia di deprivazione androgenica (ADT) – setting di malattia ad *alto volume*

**Parere del Panel:** L’utilizzo della chemioterapia precoce (docetaxel + ADT), applicando lo schema dello studio Charthead, nel setting di pazienti con tumore prostatico metastatico ormonosensibile, con malattia ad alto volume, potrebbe essere considerato, in accordo alle indicazioni previste dalla Legge 648/96.

**Trattamento:** apalutamide o enzalutamide + terapia di deprivazione androgenica (ADT) - setting di malattia *a basso volume*

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico **ormono-sensibile**, con malattia **a basso volume**, un trattamento con un inibitore del segnale del recettore androgenico, **apalutamide\* o enzalutamide** in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT), deve/potrebbe essere utilizzato”. Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **bassa (apalutamide)/moderata (enzalutamide)** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

**Trattamento:** terapia di deprivazione androgenica (ADT) - setting di malattia *a basso volume*

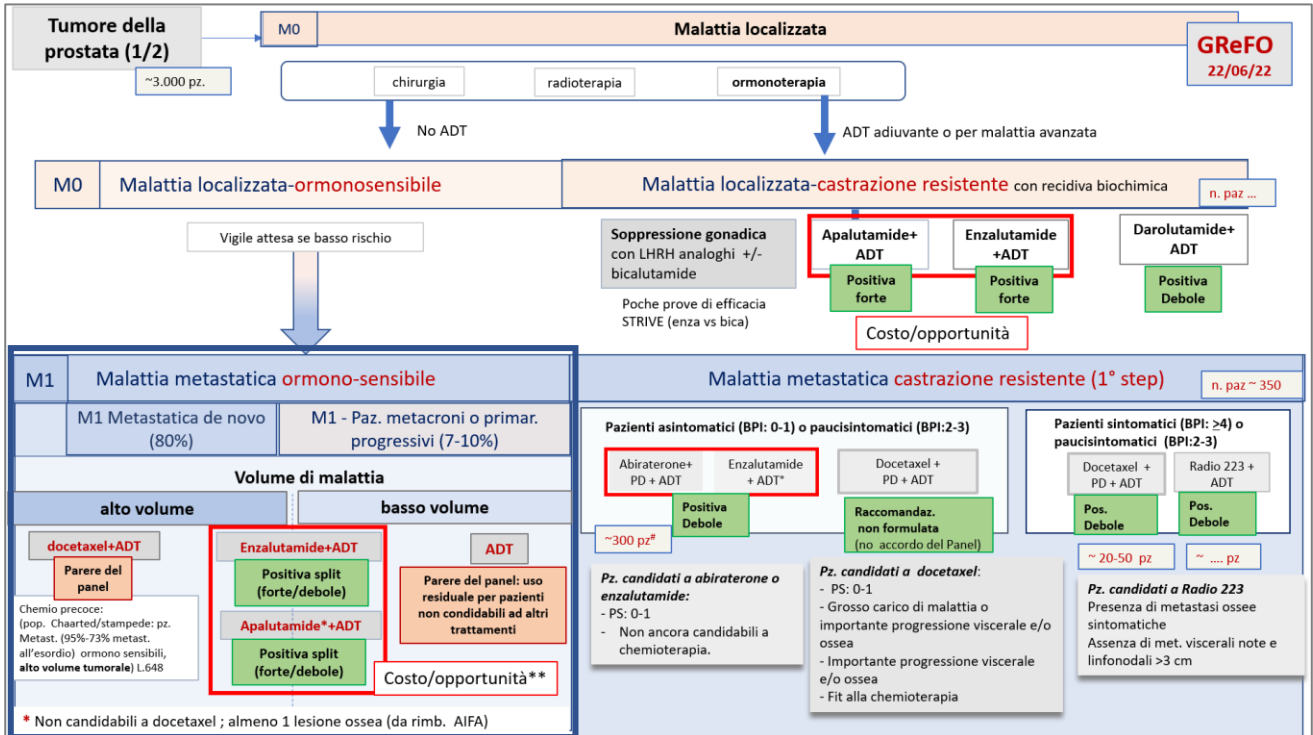
**Parere del Panel:** Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con tumore della prostata metastatico ormono-sensibile, con malattia **a basso volume**, il Panel concorda che la terapia di deprivazione androgenica (ADT) possa essere considerata residuale.

\*prescrizione di apalutamide secondo i criteri di eleggibilità definiti nel Registro web based AIFA, con particolare riferimento ai pazienti con malattia ad alto volume la cui prescrizione è limitata ai pazienti non candidabili a docetaxel. Tutti i pazienti devono presentare almeno una metastasi ossea.

### **Accordo del Panel**

Poiché ai due farmaci inibitori del segnale del recettore androgenico, **apalutamide ed enzalutamide**, per il trattamento del tumore della prostata metastatico **ormono-sensibile**, sia nel setting dei pazienti con malattia ad alto volume non candidabili alla chemioterapia, sia nel setting dei pazienti con malattia a basso volume, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva (split fra forte e debole), 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 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata metastatico ormono-sensibile (mHSPC) cornice blu



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

\*\*in considerazione della casistica studiata il costo/opportunità è applicabile ai pazienti a basso volume di malattia e nei pazienti ad alto volume di malattia non candidabili alla chemioterapia con docetaxel  
Stime dell'uso atteso in fase di aggiornamento.

**TUMORE DELLA PROSTATA NON METASTATICO, CASTRAZIONE RESISTENTE,  
ALTO RISCHIO DI SVILUPPARE MALATTIA METASTATICA**

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco alla luce dell'aggiornamento delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione già rimborsata e inserita in PTR (Det. 7621 del 06/05/2020) di apalutamide per il "trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione NON metastatico (NM-CRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica" ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nello stesso setting di terapia, come di seguito riportato.

**Trattamento: apalutamide e enzalutamide + ADT**

**Raccomandazione:** "Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, un trattamento con un **inibitore del segnale del recettore androgenico** di nuova generazione, **apalutamide o enzalutamide** in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) **deve essere utilizzato**".

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

**Trattamento: darolutamide+ADT**

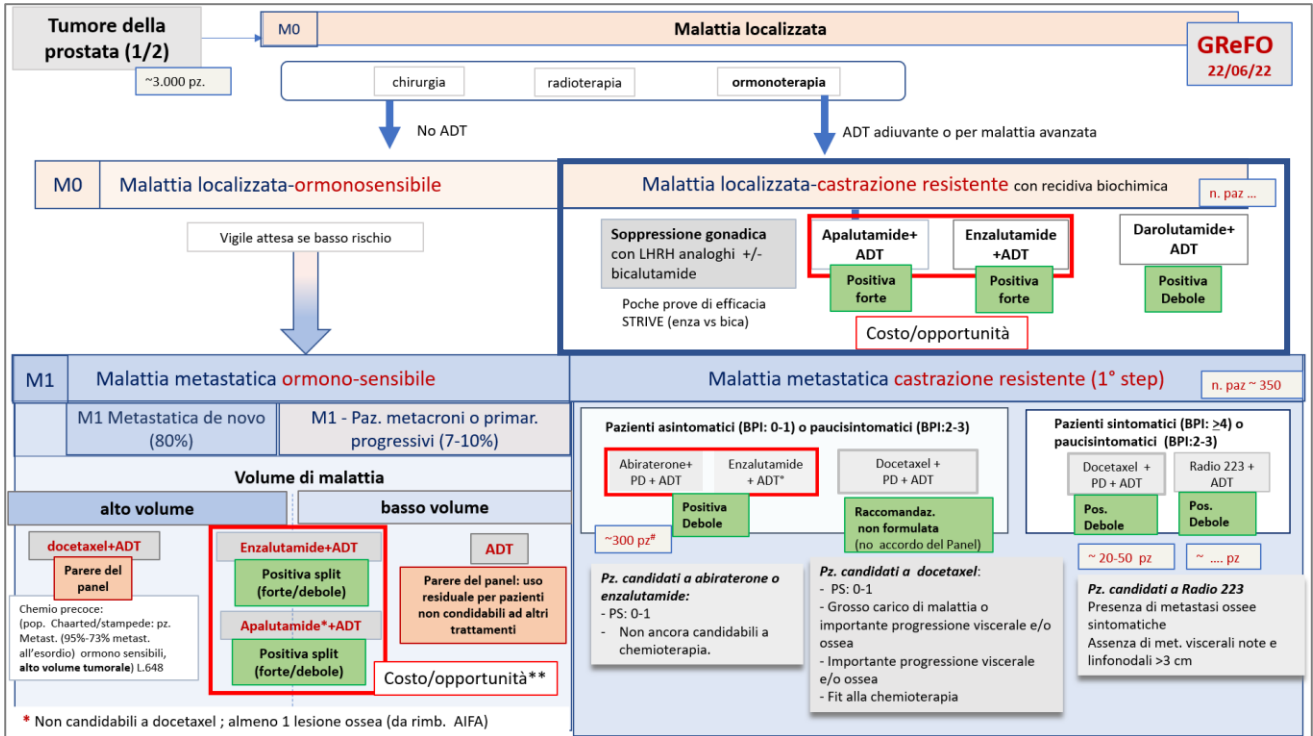
**Raccomandazione:** Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, darolutamide in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

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

**Accordo del Panel**

Poiché ai due farmaci inibitori del segnale del recettore androgenico, **apalutamide ed enzalutamide**, per il trattamento del tumore della prostata NON metastatico (NM CRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica, 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.

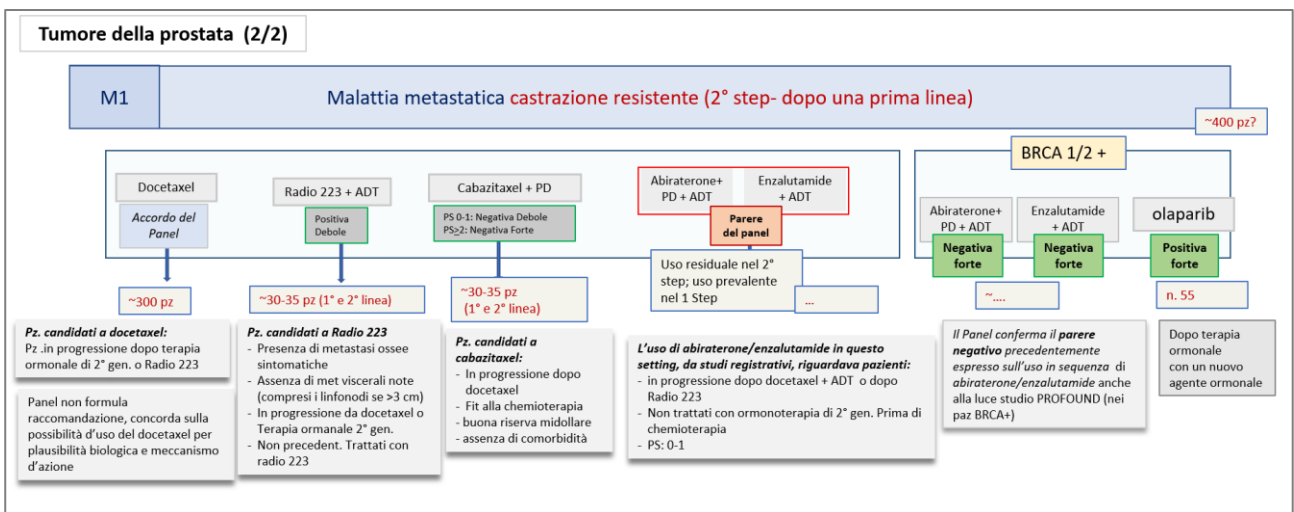
**Figura 3.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata. Focus sul setting di pazienti con tumore NON metastatico, castrazione resistente, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica (cornice blu)



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

\*\*in considerazione della casistica studiata il costo/opportunità è applicabile ai pazienti a basso volume di malattia e nei pazienti ad alto volume di malattia non candidabili alla chemioterapia con docetaxel  
Stime dell'uso atteso in fase di aggiornamento.

**Figura 4.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata metastatico, castrazione resistente, dopo una prima linea di terapia



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

Stime dell'uso atteso in fase di aggiornamento.

## 2.1. GReFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti onco-ematologici in valutazione

### LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le indicazioni rimborsate di venetoclax in associazione a obinutuzumab per il “trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

**Setting 1: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea di terapia - in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)**

**Trattamento:** venetoclax+ obinutuzumab

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), con o senza delezione 17p o mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, **venetoclax in associazione a obinutuzumab**, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

**Trattamento:** inibitori della tirosin chinasi di Bruton (ibrutinib o acalabrutinib)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **un inibitore della tirosin chinasi di Bruton, ibrutinib o acalabrutinib in monoterapia**, in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

#### **Accordo del Panel**

Poiché ai nuovi farmaci ibrutinib, acalabrutinib e venetoclax+obinutuzumab per il trattamento di prima linea della leucemia linfocitica cronica nel setting di pazienti NON candidabili a fludarabina, LESS FIT/UNFIT e in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, 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**.

**Trattamento:** obinutuzumab + clorambucile

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione TP53, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **obinutuzumab in associazione a clorambucile** in prima linea di terapia **non deve essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

**Trattamento:** clorambucile

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o della mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, clorambucile, 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**.

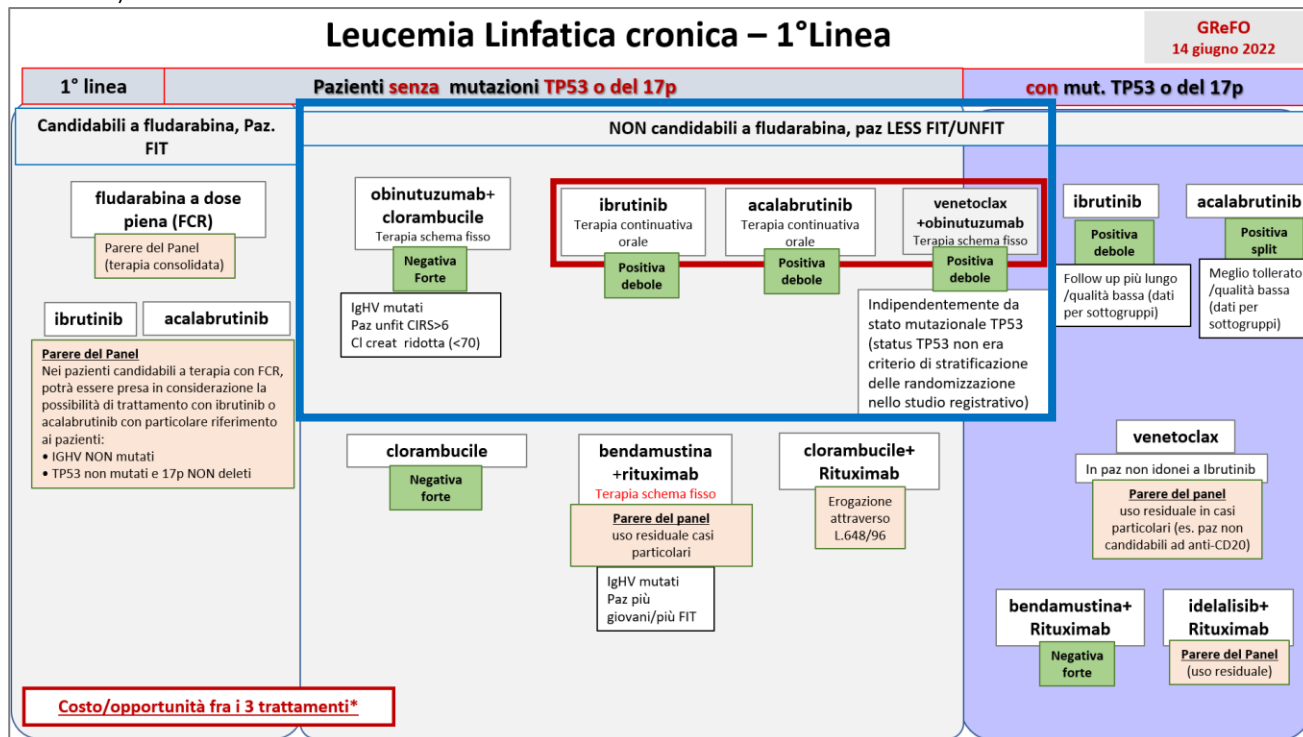
**Trattamento:** bendamustina+rituximab

**Parere del Panel**

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, il panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina+rituximab** possa essere considerato residuale.

**Figura 5.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica.

Setting 1: 1° linea di terapia, in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)



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

\* in considerazione della casistiche studiate, il costo/opportunità per l'associazione venetoclax/obinutuzumab è applicabile ai pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina) in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p

**Setting 2: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia - in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p**

**Trattamento:** acalabrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **acalabrutinib in prima linea di terapia, 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**.

**Trattamento:** ibrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **ibrutinib in prima linea di terapia, 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**.



**Trattamento bendamustina +rituximab**

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, Bendamustina in associazione a Rituximab **NON deve essere utilizzato**”

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

**Trattamento:** venetoclax in monoterapia

**Parere del panel:** “Il panel concorda che l’ utilizzo di venetoclax in monoterapia nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 e non idonei a ibrutinib, possa essere considerato residuale, da riservare in casi particolari (es. pazienti non candidabili ad anti-CD20)”.

**Trattamento:** idelalisib+rituximab

**Parere del Panel**

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza di delezione 17p o mutazione TP53, il Panel concorda che l’ utilizzo di idelalisib+rituximab possa essere considerato residuale”.

**Setting 3: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia – pazienti FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina)**

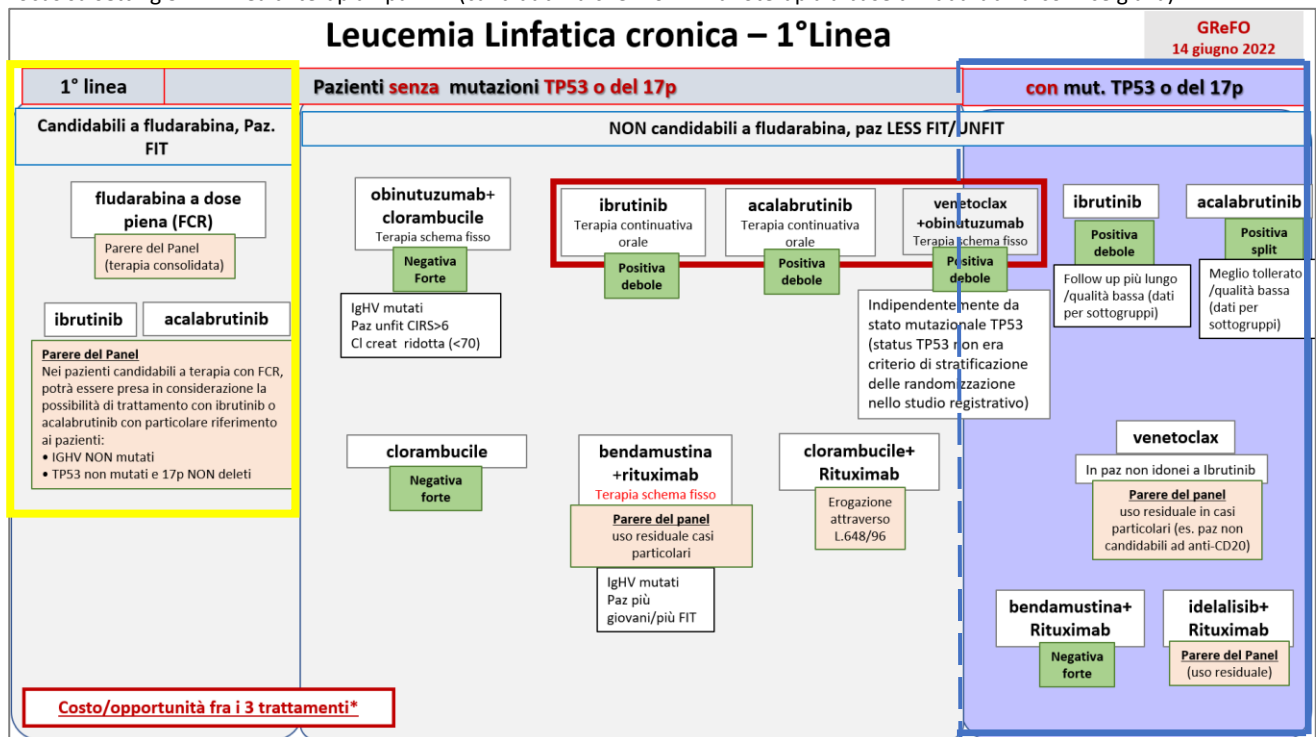
**Parere del Panel su acalabrutinib e ibrutinib**

In assenza di studi nel setting specifico dei pazienti candidabili a terapia a base di fludarabina (FCR), il panel non formula una raccomandazione formale, tuttavia, ritiene che nei pazienti candidabili a terapia con FCR, con particolare riferimento ai pazienti:

- IGHV NON mutati
- TP53 non mutati e 17p non deleti

potrà essere presa in considerazione la possibilità di trattamento con ibrutinib o acalabrutinib

**Figura 6.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Focus su setting 2: 1°linea di terapia, in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p (cornice blu)  
Focus su setting 3: 1° Linea di terapia - paz FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina-cornice gialla)



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

\* in considerazione della casistiche studiate, il costo/opportunità per l’associazione venetoclax/obinutuzumab è applicabile ai pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina) in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p



#### Setting 4: Leucemia linfatica cronica (LLC) recidivata refrattaria -2° Linea di terapia e successive

**Trattamento:** acalabrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **acalabrutinib** dopo una precedente terapia deve essere utilizzato”.

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

**Trattamento:** ibrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **ibrutinib** dopo una precedente terapia, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

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

**Trattamento:** Venetoclax+rituximab

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **venetoclax+rituximab**, dopo una precedente terapia, **deve/potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

**Trattamento:** Bendamustina +rituximab

**Parere del Panel:**

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina in associazione a rituximab** possa essere considerato residuale.

**Trattamento:** idelalisib +rituximab

**Parere del Panel:**

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l'utilizzo di idelalisib+rituximab possa essere considerato residuale”

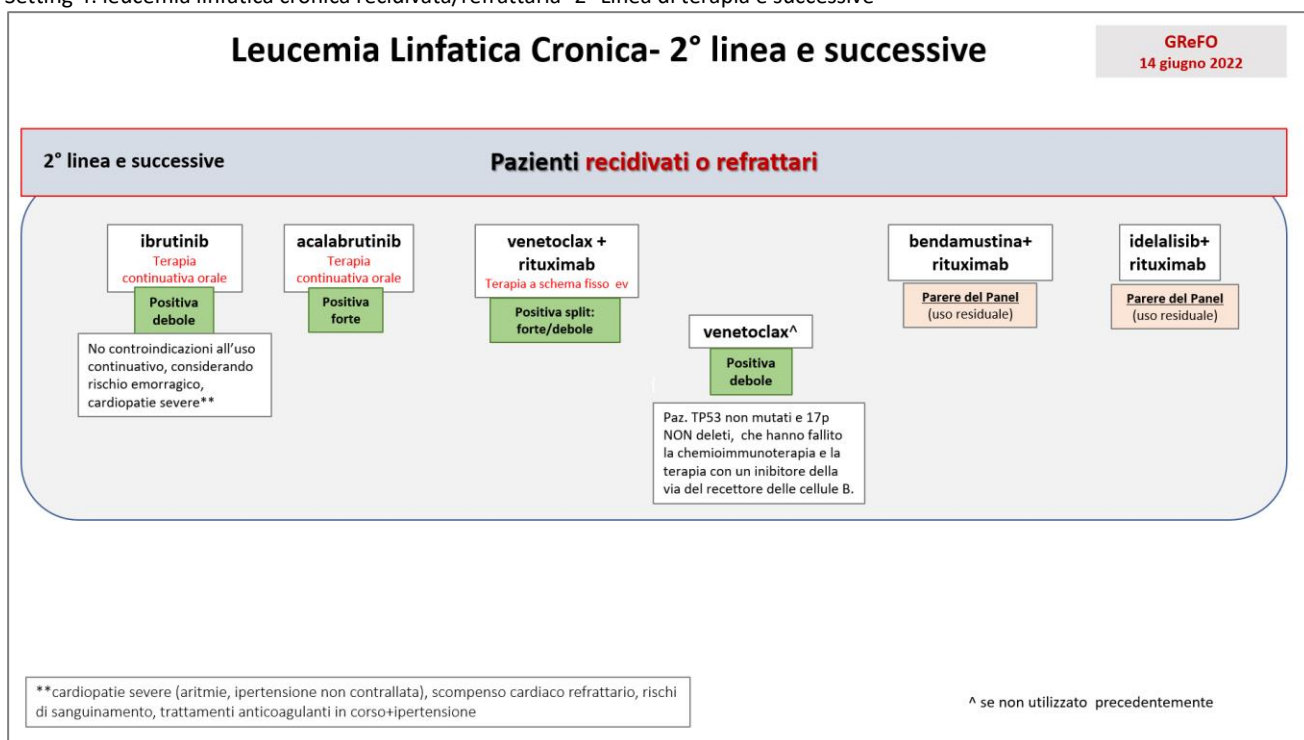
**Trattamento:** Venetoclax monoterapia (≥ 3°Linea)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, venetoclax in monoterapia potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

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

Figura 7. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Setting 4: leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria- 2° Linea di terapia e successive



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

## LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

### 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 polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e rituximab per l'indicazione rimborsata nel "trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche" ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

**Trattamento:** polatuzumab+bendamustina+rituximab

**Raccomandazione:** SPLIT - equamente suddivisa fra **positiva debole** e **negativa debole**

Il Panel nella valutazione di polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e rituximab, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva). Ciò ha impedito la formulazione della raccomandazione, in quanto le due votazioni eseguite sul trattamento sono risultate equamente divise fra **negativa debole** e **positiva debole**. La **qualità delle prove** di efficacia e sicurezza è stata considerata bassa e il rapporto fra **benefici e rischi** incerto.

**Trattamento:** bendamustina+rituximab

**Raccomandazione:**

"Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante/refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, **bendamustina in associazione a rituximab non deve essere utilizzato**".

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO-SFAVOREVOLE**.

## 2.2. Empagliflozin per l'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di empagliflozin al trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti. Come per sacubitril/valsartan e dapagliflozin anche la prescrizione di empagliflozin per tale indicazione, dovrà avvenire da parte degli specialisti che operano nell'ambito degli Ambulatori dello scompenso già identificati dalla Regione Emilia-Romagna. È prevista la compilazione del Piano terapeutico web based di AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Come già sottolineato al momento dell'inserimento di dapagliflozin in PTR (vedi verbale della riunione del 20.01.2022, [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_20-gennaio-2022-da-pubblicare.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_20-gennaio-2022-da-pubblicare.pdf)), tenuto conto del ruolo che gli SGLT2 inibitori hanno nella terapia ipoglicemizzante, la CRF ritiene che nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e scompenso cardiaco sintomatico, la decisione di aggiungere dapagliflozin o empagliflozin alla terapia in corso debba essere assunta in collaborazione con lo specialista diabetologo al fine di poter ottimizzare contestualmente l'intera terapia ipoglicemizzante.

Si rammenta l'importanza di un'adeguata anamnesi farmacologica in occasione della prescrizione del farmaco al fine di evitare che empagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente a scopo ipoglicemizzante.

### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell'ambito degli SGLT2 inibitori, prima dapagliflozin e più recentemente empagliflozin hanno ottenuto la rimborsabilità SSN per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti.

Entrambi i farmaci sono stati classificati in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo e geriatra), PHT e la prescrizione deve avvenire da parte dei Centri individuati dalle Regioni attraverso la compilazione di un Piano terapeutico AIFA web based, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

Sia per dapagliflozin che per empagliflozin l'indicazione è associata ad uno solo dei due dosaggi commercializzati che per entrambi i farmaci è di 10 mg una volta al giorno; inoltre per entrambi non è necessaria la titolazione.

E', tuttavia, previsto che in caso di associazione a regimi ipoglicemizzanti, in particolare se contenenti insulina o sulfoniluree, la posologia di tali farmaci venga rivalutata al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Nei pazienti con insufficienza epatica grave è previsto che dapagliflozin venga somministrato ad una posologia iniziale più bassa (5 mg/die) che, se tollerata, può essere aumentata a 10 mg/die in un secondo tempo; empagliflozin non è raccomandato in quanto l'esperienza clinica in questo setting è limitata.

Secondo quanto riportato in RCP, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, empagliflozin 10 mg può essere iniziato o continuato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca fino a un valore di eGFR pari a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CrCl pari a 20 ml/min.) mentre non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o dializzati poichè i dati a supporto dell'uso in questi pazienti sono insufficienti a causa della limitata esperienza. Non è raccomandato iniziare la terapia con dapagliflozin nei pazienti con GFR < 25 mL/min.

Rispetto alla terapia farmacologica, il Piano terapeutico AIFA prevede per entrambe gli SGLT2 inibitori che il paziente sia eleggibile se già sottoposto al miglior trattamento farmacologico tollerato per lo scompenso cardiaco, che deve includere almeno uno tra:

- ACE inibitore
- sartano
- ARNI (sacubitril, disponibile come associazione precostituita con valsartan)

E

almeno uno tra:

- beta-bloccante
- diuretico
- antialdosteronico.

Nelle Linee Guida ESC 2021 è raccomandata l'introduzione nella terapia farmacologica a lungo termine dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione ridotta delle principali classi di farmaci che hanno dimostrato, in base alle prove di efficacia disponibili, un beneficio in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità e cioè: beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici antialdosteronici, ARNI e SGLT2 inibitori (dapagliflozin ed empagliflozin).

La terapia di combinazione tra i farmaci appartenenti a tali classi deve tenere conto della risposta clinica e della tollerabilità nel singolo paziente.

#### **APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

La registrazione di empagliflozin nello scompenso cardiaco sintomatico con frazione di eiezione ridotta si è basata principalmente sui risultati dell'RCT di fase III multicentrico in doppio cieco EMPEROR-Reduced. [Packer M et al. NEJM 2020]

Lo studio ha arruolato 3.730 pazienti adulti (età media 67 anni), con diagnosi di scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II-IV nonostante un trattamento ottimale dello scompenso secondo le principali linee guida (il 75,1% dei pazienti arruolati era in classe NYHA II, il 24,4% in classe NYHA III e lo 0,5% in classe IV), con una frazione di eiezione  $\leq 40\%$  (media 27,5%), un livello plasmatico di NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml (il 79% dei pazienti aveva un valore  $\geq 1.000$  pg/ml).

Rispetto ai valori dell'NT-proBNP ed alla frazione di eiezione (EF) erano previsti i seguenti valori ai fini dell'arruolamento dei pazienti:

- se EF  $\geq 36\%$  e  $\leq 40\%$ : NT-proBNP  $\geq 2.500$  pg/ml nei pazienti senza fibrillazione/flutter atriale (AF) e NT-proBNP  $\geq 5.000$  pg/ml nei pazienti con AF;
- se EF  $\geq 31\%$  e  $\leq 35\%$ : NT-proBNP  $\geq 1.000$  pg/ml nei pazienti senza AF e NT-proBNP  $\geq 2.000$  pg/ml nei pazienti con AF;
- se EF  $\leq 30\%$ : NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml nei pazienti senza AF e NT-proBNP  $\geq 1.200$  pg/ml nei pazienti con AF
- EF  $\leq 40\%$  e ospedalizzazione per scompenso cardiaco negli ultimi 12 mesi: NTproBNP  $\geq 600$  pg/ml nei pazienti senza AF e NT-proBNP  $\geq 1.200$  pg/ml nei pazienti con AF.

I principali criteri di esclusione erano rappresentati da: infarto acuto del miocardio, bypass (CABG) o altra procedura di chirurgia cardiovascolare maggiore, ictus o TIA occorso nei 90 giorni precedenti l'arruolamento; sono stati, inoltre, esclusi i pazienti con scompenso cardiaco acuto e necessità di terapia diuretica o con vasodilatatori, o impianto di L-VAD (Left Ventricular Assist Device) o in lista o sottoposti a trapianto di cuore oppure con diagnosi di cardiomiopatia o di altra patologia che potesse influenzare l'andamento clinico, indipendentemente dallo scompenso.

I pazienti arruolati avevano per il 65% una EF tra il 20 ed il 30%; e per il 20% tra il 30% ed il 35%; il 50% aveva una diagnosi di diabete mellito di tipo 2.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica per lo scompenso:

- il 94,7% dei pazienti era in terapia con un beta-bloccante
- il 71,3% dei pz pazienti era in terapia con antialdosteronico
- il 69,7% dei pazienti era in terapia con un ACE inibitore o un sartano
- il 19,5% dei pazienti era in terapia con sacubitril/valsartan

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere empagliflozin o placebo in add on alla terapia in corso per lo scompenso.

L'esito primario era un endpoint composito rappresentato da morte per cause cardiovascolari (CV) o ricovero per scompenso cardiaco.

Gli esiti secondari principali valutati in ordine gerarchico erano rappresentati da: **1.** ospedalizzazioni per scompenso cardiaco; **2.** variazione dell'eGFR.

Il follow up mediano è stato pari a 16 mesi.

### **Risultati principali:**

**Esito primario composito: morte per cause cardiovascolari (CV) o ricovero per scompenso:** l'esito è occorso nel 19,4% dei pazienti trattati con empagliflozin vs 24,7% dei pazienti nel braccio placebo, con una differenza assoluta fra i bracci pari a -5,3% (NNT 19), HR 0,75 [95% CI da 0,65 a 0,86]. Empagliflozin è risultato superiore al placebo.

Tale risultato è dovuto principalmente alla diversa frequenza di ospedalizzazioni per scompenso osservate fra i due bracci (esito secondario principale, vedi oltre).

### **Esiti secondari principali:**

**Ospedalizzazioni per scompenso:** sono stati ricoverati il 13,2% dei pazienti nel braccio empagliflozin ed il 18,3% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -5,1% (NNT 20), HR 0,70 [95% CI da 0,58 a 0,85]. Empagliflozin è risultato superiore al placebo.

**Variazione dei valori di eGFR:** la variazione in funzione del tempo dell'eGFR è risultata significativamente inferiore nel braccio empagliflozin: la variazione annuale stimata del filtrato (eGFR) è stata pari a -0,55 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nel braccio empagliflozin e di -2,28 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nel braccio placebo, con una differenza assoluta fra i bracci di +1,73 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno [95% CI da 1,10 a 2,37].

**Sicurezza.** I principali eventi avversi osservati con empagliflozin sono stati deplezione volêmica ed eventi avversi renali, con una frequenza simile a quella osservata nel braccio placebo.

Non sono emersi eventi avversi inattesi.

## **2.3. Pitolisant per migliorare lo stato di veglia e ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna in pazienti adulti con apnea ostruttiva nel sonno**

### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pitolisant nell'indicazione: "per migliorare lo stato di veglia e ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna (excessive daytime sleepiness, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (obstructive sleep apnea, OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata" ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR. Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri per il trattamento dei disturbi del sonno o specialista neurologo), PHT. Ai fini prescrittivi è prevista la compilazione del Piano terapeutico AIFA cartaceo che ne definisce i criteri di rimborsabilità e di eleggibilità al trattamento.

In analogia con quanto già deciso a suo tempo per solriamfetol (Determina n. 17075 del 17/09/2021) ed in accordo con quanto previsto dalle "Linee di Indirizzo per l'Organizzazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Persona con Sindrome delle Apnee Ostruttive in Sonno (OSA) in Emilia-Romagna" (DGR n. 2189 del 20/12/2021), è confermata la prescrizione da parte degli Ambulatori OSA di 2° livello.

La CRF ritiene di limitare l'erogazione sia di solriamfetol sia di pitolisant alla sola Distribuzione diretta, al fine di favorirne il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA, Obstructive Sleep Apnea) è una patologia molto diffusa caratterizzata da una ricorrente ostruzione (apnea) o subostruzione (ipopnea) delle prime vie aeree dovuta al collassamento delle pareti faringee durante il sonno. Le apnee\ipopnee possono determinare ipossiemia intermittente, bradi-tachicardia, picchi ipertensivi, frammentazione del sonno, attivazione del sistema nervoso simpatico; nel lungo termine può determinarsi un danno endoteliale, infiammazione sistemica con stress ossidativo, alterazioni del profilo lipidico ed attivazione del sistema renina-angiotensina e dell'asse adenoipotalamoipofisario. L'OSA, inoltre, si associa ad un aumentato rischio di aritmie cardiache, di malattie cardio e cerebro-vascolari, di disordini metabolici, di disturbi cognitivi e depressione; inoltre, a causa della sonnolenza diurna e del calo di concentrazione, i pazienti con OSA presentano un rischio più elevato di incidenti stradali. La terapia comprende modificazioni comportamentali, controllo del peso e terapie specifiche come il ricorso notturno al trattamento con Pressione Positiva continua delle vie aeree (CPAP), l'impiego di dispositivi odontoiatrici di avanzamento mandibolare, ed in casi selezionati Chirurgia ORL o Maxillo Facciale e terapia posizionale.

Pitolisant si aggiunge a solriamfetol nel trattamento farmacologico di tale patologia. Si tratta di un antagonista/agonista inverso del recettore H3 dell'istamina che aumenta l'attività dei neuroni istaminergici del cervello, coinvolti nello stato di attivazione neurovegetativa dell'organismo (arousal). Pitolisant, inoltre, aumenta il rilascio nel cervello di acetilcolina, noradrenalina e dopamina.

In base alle indicazioni registrate e rimborsate è prevista la possibilità di utilizzo di pitolisant sia nei pazienti che continuano a manifestare eccessiva sonnolenza diurna nonostante la terapia primaria per l'OSA sia nei pazienti che non l'hanno tollerata.

#### **APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

La registrazione di pitolisant per il trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) associata ad OSA si è basata sui risultati di due RCT di disegno analogo condotti, rispettivamente, in pazienti adulti con OSA moderata/grave che continuavano a manifestare EDS nonostante l'uso della CPAP da almeno 3 mesi (studio HAROSA I, Pépin JL et al. Chest 2021) e in pazienti adulti con EDS associata ad OSA che avevano rifiutato la CPAP (studio HAROSA II, Dauvilliers Y et al. Am J Respir Crit Care Med 2020). In entrambe gli studi, ai fini dell'eleggibilità, i pazienti dovevano presentare un punteggio ESS (Epworth Sleepiness Scale) allo screening di almeno 12.

Sono stati esclusi i soggetti che presentavano eccessiva sonnolenza diurna attribuibile a cause diverse dall'OSA, o che per motivi lavorativi facevano turni di lavoro notturni o quelli con storia o diagnosi recente di patologie clinicamente rilevanti, in particolare a carico dell'apparato cardiovascolare.

Lo studio HAROSA I ha arruolato 244 pazienti con un'età media di 53 anni, con EDS residua da una media di 36 mesi nonostante la CPAP ed un punteggio ESS medio di 14,9.

Lo studio HAROSA II ha arruolato 268 pazienti con EDS, un'età media di 52 anni ed un punteggio ESS medio di 15,7.

In entrambi gli studi i pazienti sono stati randomizzati 3:1 a ricevere pitolisant o placebo per 12 settimane; durante le prime 3 settimane pitolisant è stato titolato fino alla dose massima di 20 mg/die; era consentita la riduzione della dose a 10 mg/die o 5 mg/die se la dose superiore non era tollerata.

Nel corso degli studi erano programmate visite periodiche; la visita 2 corrispondeva alla visita di baseline e la visita 6 corrispondeva al termine del periodo di 12 settimane di trattamento.

L'esito primario era rappresentato per entrambi gli studi dalla variazione del punteggio ESS relativo alla sonnolenza diurna dopo 12 settimane di trattamento, rispetto al baseline.

Fra gli esiti secondari sono stati valutati:

- la risposta in base alla scala ESS, definita come raggiungimento di uno score  $\leq 10$  (R1) oppure come raggiungimento di uno score  $\leq 10$ /una riduzione dello score ESS di almeno 3 punti (R2);
- il punteggio all'Oxford Sleep Resistance test (OSleR)<sup>1</sup> eseguito alla visita 6 (mantenimento) vs baseline;
- la risposta clinica alla visita 6 mediante la scala Clinical Global Impression change (CGIc).

#### **Principali risultati**

##### **Variazione del punteggio ESS a 12 settimane (esito primario):**

**Studio HAROSA I:** il punteggio ESS si è ridotto di 5,5 punti nel braccio pitolisant e di 2,7 punti con placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -2,6 punti [95% CI da -3,9 a -1,4].

**Studio HAROSA II:** il punteggio ESS si è ridotto di 6,3 punti nel braccio pitolisant e di 3,6 punti con placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -2,8 punti [95% CI da -4,0 a -1,5].

Pitolisant è risultato superiore a placebo in entrambi gli studi.

---

<sup>1</sup> L'Oxford Sleep Resistance Test (OSLER) è un test comportamentale che misura la capacità di un soggetto di mantenere la veglia e l'attenzione e di conseguenza le fluttuazioni nella vigilanza del soggetto che lo esegue.

La persona viene messa seduta in una stanza buia ed in assenza di stimoli e viene istruita a rimanere sveglia e rispondere schiacciando un bottone su un dispositivo portatile ogni volta che vede il lampeggio di una luce fioca che avviene ad intervalli di 3 secondi. Il test consiste di 3-4 sessioni di 40 minuti l'una. Quando il soggetto non riesce a rispondere per 21 secondi (=7 lampeggi consecutivi) il test viene interrotto e si ritiene che la persona si sia addormentata.

**Esito secondari (principali):****Risposta in base alla scala ESS:**

La risposta in termini di riduzione della sonnolenza valutata mediante la scala ESS secondo le definizioni sopra riportate R1 ed R2 è riportata nella tabella seguente:

	Studio HAROSA I		Studio HAROSA II	
	Pitolisant n=183	Placebo n=61	Pitolisant n=201	Placebo n=67
<b>Responder R1</b> (% pazienti)	56,3%	42,6%	67,2%	44,8%
Differenza [95% CI]	n.r. p=0,028		n.r., p<0,001	
<b>Responder R2</b> (% pazienti)	71%	54,1%	80,6%	53,7%
Differenza [95% CI]	n.r., p= 0,013		n.r., p<0,001	

Le differenze osservate fra i bracci sono risultate statisticamente significative ma sia nel report dei singoli studi che nell'EPAR di EMA per pitolisant per l'uso nelle OSA (Ozawade®) sono riportati unicamente i valori di p.

**Risposta all'OSleR test alla visita 6:**

I risultati ottenuti sono descritti nella tabella seguente. La latenza media del sonno al baseline (visita V2) all'OSleR test era di 15,5 minuti nel braccio pitolisant e 18,9 minuti nel braccio placebo in HAROSA I e di 14,8 minuti nel braccio pitolisant e 15,9 minuti nel braccio placebo in HAROSA II.

	Studio HAROSA I		Studio HAROSA II	
	Pitolisant n=183	Placebo n=61	Pitolisant n=201	Placebo n=67
<b>OSleR test alla visita V6</b>	22,3 min.	21,9 min.	21,95 min	20,25 min.
<b>Ratio OSleR test alla V6/V2 (media geometrica)</b>	1,44	1,22	1,65	1,39
	dato mancante* p=0,075		0,1 [0,0–0,3]* p=0,120	

\* Differenza pitolisant vs placebo al termine del trattamento [95% CI], calcolata su scala logaritmica

In entrambi gli studi, la differenza tra pitolisant e placebo non è risultata statisticamente significativa.

**Punteggio CGIc:**

**Studio HAROSA I:** al termine della fase in doppio cieco, il punteggio era migliorato per il 78% dei pazienti che avevano assunto pitolisant e per il 53,4% dei pazienti con placebo. La differenza era statisticamente significativa (p<0,001).

**Studio HAROSA II:** al termine della fase in doppio cieco, il punteggio era migliorato per l'84,2% dei pazienti che avevano assunto pitolisant e per il 56,3% dei pazienti con placebo. La differenza era statisticamente significativa (p<0,001).

**Sicurezza.** Gli eventi avversi segnalati con maggior frequenza sono stati: cefalea (14,8% dei pazienti trattati con pitolisant e 11,5% con placebo in HAROSA I; 8,5% e 11,9% in HAROSA II) ed insonnia (9,3% con pitolisant e 3,3% con placebo in HAROSA I; 5,5% con pitolisant e 3,0% con placebo in HAROSA II).

Nessun paziente ha manifestato sindrome da sospensione (withdrawal syndrome) durante il periodo di washout successivo al termine del trattamento.

**2.4. Metreleptina per il trattamento della lipodistrofia parziale familiare o acquisita****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 delle indicazioni di metreleptina "in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) parziale familiare o da LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-



**Simons) negli adulti e nei bambini di età  $\geq 12$  anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato” (GU n. 119 del 23 maggio 2022).**

**Il farmaco è rimborsato in classe H RRL con prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: endocrinologo, pediatra, in presenza di TUTTI i seguenti criteri:**

- 1) HbA1c  $\geq 8\%$  e/o TG a digiuno  $\geq 500$  mg/dL;**
- 2) NASH/NAFLD/epatomegalia o  $\geq 1$  episodio di pancreatite oppure malattia cardiovascolare e/o cardiomiopatia oppure insufficienza renale (albuminuria e/o proteinuria) oppure insulinemia a digiuno  $\geq 30$   $\mu$ U/ml e/o  $> 300$   $\mu$ U/ml durante test da carico di glucosio (OGTT);**
- 3) risposta non adeguata alla terapia convenzionale di supporto (antidiabetica, ipolipemizzante, antiipertensiva, antidolorifica) al dosaggio massimo tollerato.**

**La prescrizione da parte dell'unico Centro regionale per la diagnosi, trattamento e follow up della lipodistrofia generalizzata o parziale (UOC Endocrinologia della AOU di Bologna) deve avvenire mediante la Scheda di prescrizione cartacea AIFA, che definisce sia i criteri di rimborsabilità sia i criteri per la prosecuzione del trattamento in regime SSN. La prosecuzione a carico SSN, da valutare dopo 1 anno di trattamento, è consentita soltanto in caso di miglioramento clinico definito come una riduzione dell'HbA1c  $\geq 1,0\%$  e/o dei trigliceridi a digiuno  $\geq 30\%$ .**

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La Sindrome da lipodistrofia (LD) è una malattia rara che comprende quadri clinici e genetici molto eterogenei; può essere su base genetica o acquisita (probabilmente su base autoimmune) ed è potenzialmente pericolosa per la vita. Si caratterizza per la carenza o l'accumulo progressivo e irreversibile del tessuto adiposo in selezionate parti del corpo con differenze nell'entità e nella sede in rapporto ai vari quadri clinici. Solitamente le alterazioni del tessuto adiposo sono più evidenti nelle donne. Nei casi più gravi si determinano bassi livelli di leptina circolante, un ormone che regola in particolare l'omeostasi energetica, il metabolismo del glucosio e dei grassi.

A seconda dell'eziologia e della distribuzione della perdita di grasso, si possono riconoscere 4 sottogruppi principali: la lipodistrofia generalizzata (GL) congenita o acquisita e la lipodistrofia parziale (PL) familiare o acquisita.

L'indicazione di metreleptina “in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence)” a partire dai 2 anni di età è rimborsata da marzo 2020 (G.U. n. 72 del 19.03.2020) ed è stata inserita in PTR nella riunione della CRF del 25 giugno dello stesso anno (si veda il verbale della riunione della CRF del 25 giugno 2020: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_25-giugno-2020.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_25-giugno-2020.pdf) ).

L'indicazione “in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato” è rimborsata dal 24 maggio 2022, secondo i criteri sopra ricordati.

La LD parziale ha una prevalenza  $< 0,3$  casi su 10.000 che si riduce a  $< 0,03$  su 10.000 per le forme che presentano gravi alterazioni metaboliche [Myalepta. Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004218/0000. EMA/435156/2018. 31 May 2018 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myalepta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myalepta-epar-public-assessment-report_en.pdf) ].

I pazienti sviluppano alterazioni metaboliche quali ipertrigliceridemia ed insulino-resistenza/diabete responsabili a loro volta di comorbidità associate quali aterosclerosi, steatosi epatica, pancreatiti e conseguente ridotta aspettativa di vita. Le complicanze associate sia alle forme acquisite che congenite/familiari di GL e PL possono essere piuttosto gravi e richiedere trattamenti intensivi per tutta la vita del paziente; tali trattamenti possono dimostrarsi insufficienti al controllo della malattia.

Metreleptina è una leptina ricombinante che agisce come terapia sostitutiva, è somministrabile per via sottocutanea ad orari fissi quotidianamente, a dosaggi definiti sulla base del peso corporeo.

Il farmaco è accompagnato da un articolato programma di minimizzazione del rischio che prevede rivalutazioni periodiche del trattamento per verificare compliance, tecnica di somministrazione e sicurezza.

Per quanto riguarda la sicurezza, è previsto che nel postmarketing venga posta particolare attenzione ad eventi avversi quali pancreatiti, ipoglicemie e casi di linfoma a cellule T in quanto tali eventi avversi sono stati osservati nei pazienti trattati nel corso dello studio registrativo.

#### **APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

L'efficacia del farmaco è stata valutata nell'ambito di un unico studio promosso dall'NIH, non comparativo che ha valutato metreleptina sia nel trattamento della **LD generalizzata** (Brown RJ et al. *Endocrine* 2018;60:479-89) sia della **LD parziale** (Oral EA et al. *Endocrine*. 2019;64(3):500–511).

Di seguito sono sintetizzate le prove di efficacia e sicurezza relative ai pazienti con LD parziale (Oral EA 2019); per quanto riguarda i pazienti con LD generalizzata (Brown RJ 2018) si veda il verbale della riunione della CRF del 25 giugno 2020.

Lo studio dell'NIH, costituito da una fase iniziale di 8 mesi ed una di estensione per una durata complessiva di 14 anni, ha arruolato 41 pazienti con LD parziale. I criteri di inclusione erano rappresentati da un'età  $\geq 6$  mesi, malattia clinicamente rilevante, livelli di leptina circolante  $< 12,0$  ng/mL (per pazienti di sesso femminile) o  $< 8,0$  ng/mL (per pazienti di sesso maschile) e  $\geq 1$  delle seguenti anomalie metaboliche: presenza di diabete secondo i criteri dell'American Diabetes Association del 1997, insulina a digiuno  $> 208,4$  pmol/L o trigliceridi a digiuno  $> 2,26$  mmol/L ( $> 200$  mg/dL).

L'età media al baseline della popolazione studiata era di 34 anni, l'85% dei soggetti aveva una LD familiare (FPLD) ed il 15% una LD acquisita (APL); il 78% era affetto da diabete (HbA1c media: 8,0%), il 93% da ipertrigliceridemia (trigliceridemia media: 1.063,2 mg/dL), il 51% da ipertensione, il 32% aveva una NASH o steatosi epatica, il 90% dei pazienti assumeva ipoglicemizzanti (orali/insulina) e l'83% ipolipemizzanti (statine, fibrati, altro).

In entrambe le fasi dello studio la posologia della metreleptina è stata titolata in base al peso, all'età ed al sesso dei pazienti; nell'estensione sono stati raggiunti dosaggi di mantenimento più elevati.

Gli esiti coprimari erano rappresentati dalla variazione dei livelli di HbA1c e della trigliceridemia a digiuno misurati a 12 mesi vs baseline.

Tra gli esiti secondari quello principale era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano le seguenti riduzioni della HbA1c o dei trigliceridi (TGs) a digiuno vs baseline al mese 12:

- (1) riduzione  $\geq 1\%$  della HbA1c e  $\geq 30\%$  dei TGs
- (2) riduzione  $\geq 1,5\%$  della HbA1c e  $\geq 35\%$  dei TGs,
- (3) riduzione  $\geq 2\%$  della HbA1c e  $\geq 40\%$  dei TGs

Tutti gli esiti di efficacia e di sicurezza sono stati analizzati nell'intera popolazione (OP) con LD parziale (N=41 pazienti) ed in un sottogruppo di soggetti (Sottogruppo PL-1; N=31 pazienti) con HbA1c  $\geq 6,5\%$  oppure TG  $\geq 500$  mg/dL.

Gli esiti co-primari sono stati, inoltre, valutati in un sottogruppo di pazienti (Sottogruppo PL-2, n=22 pazienti) che presentavano livelli di HbA1c superiori ai valori target definiti dall'ADA (1997) ovvero livelli HbA1c  $\geq 8,0\%$  o TG  $\geq 500$  mg/dL al baseline.

Tra i livelli di riduzione sopra indicati, il primo è stato considerato da AIFA come criterio clinico sulla base del quale individuare i pazienti che proseguiranno il trattamento con metreleptina dopo ciascuna delle rivalutazioni annuali previste nella Scheda di prescrizione cartacea elaborata dall'Agenzia.

**Principali risultati:**

**Esiti coprimari a 12 mesi (valutati nella OP, nel Sottogruppo PL-1 e nel Sottogruppo PL-2):**

	<b>Δ assoluto HbA1c a 12 mesi vs baseline (espressa come %)</b>	<b>Δ relativo livelli di TGs a digiuno a 12 mesi vs baseline Media (mediana) in mg/dL<sup>§</sup></b>
<b>OP (N= 41)</b>	-0,6% (da 7,9% a 7,4%).	- 20,8%*: da 1.107,1 (407) al baseline a 478,3 (310)
<b>PL-1 (N=31)</b> HbA1c ≥6,5% o TGs ≥500 mg/dL	-0,9% (da 8,7% a 7,9%)	-37,4%: da 1.390,5 (504,8) al baseline a 531,4 (301,1)
<b>PL-2 (N=22)</b> HbA1c ≥8,0% o TGs ≥500 mg/dL	-1,0% (da 9,4% a 8,4%)	- 42,8%: da 1.806,8 a 628,8

<sup>§</sup>i dati originali presenti nello studio pubblicato sono stati convertiti in mg/dL applicando la formula di conversione: mg/dL = mmol/L \* 88,57

\*il risultato è stato ottenuto escludendo i valori di TG a 12 mesi di un paziente che si discostavano molto dal range di valori ottenuti nell'intero gruppo dei pazienti della OP; il paziente è successivamente uscito dallo studio per mancata aderenza al trattamento.

**Esito secondario principale a 12 mesi (valutati nella OP e nel Sottogruppo PL-1):**

- 1) il 51,4% (OP) e il 67% (PL-1) dei pazienti ottiene una riduzione ≥1% della HbA1c e ≥30% dei TGs,
- 2) il 37,8% (OP) e il 50% (PL-1) dei pazienti ottiene una riduzione ≥1,5% della HbA1c e ≥35% dei TGs,
- 3) il 32,4% (OP) e il 42,9% (PL-1) dei pazienti ottiene una riduzione ≥2% della HbA1c e ≥40% dei TGs.

Solo nel sottogruppo PL-1 i risultati si sono mantenuti nel tempo a 24 e 36 mesi.

Riguardo alla compliance al trattamento nel corso dello studio 15 pazienti (36,6%) nella popolazione OP e 11 pazienti (35,5%) nella popolazione PL-1 hanno, rispettivamente, abbandonato il trattamento: n=6 [14,6%] e n=6 (19,4%) a causa della non aderenza alla terapia; n=5 (12,2%) e n=3 (9,7%) per perdita di efficacia; n=2 (4,9%) e n=1 (3,2%) per trasferimento ad altro trattamento; n=1 (2,4%) e n=1 (3,2%) per decesso.

**Sicurezza.** I principali eventi avversi osservati nel corso dello studio e per i quali EMA ha chiesto di porre particolare attenzione nel periodo di sorveglianza *postmarketing* sono rappresentati dalla pancreatite (osservata nel 4,9% dei pazienti) e dalle ipoglicemie (17% dei pazienti). A questo proposito è stata inserita nel programma di minimizzazione del rischio del farmaco la raccomandazione di una rivalutazione periodica dell'aderenza alla terapia da parte dei pazienti come misura per ridurre il rischio di questi eventi che possono essere legati ad una aderenza non ottimale al trattamento e/o alla sua brusca interruzione.

Cinque pazienti hanno sviluppato una neoplasia, ma nessuna correlata al farmaco in studio.

Infine, una percentuale elevata di pazienti (14-37% a seconda della metodica di valutazione utilizzata) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti contro la metreleptina. Rimane da chiarire se tali anticorpi ne possano o meno compromettere l'efficacia terapeutica.

## 2.5. Imipenem/cilastatina/relebactam per il trattamento di infezioni da Gram negativi resistenti ai carbapenemi o con infezioni invasive ad eziologia sospetta da Gram negativi resistenti ai carbapenemi.

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per imipenem/cilastatina/relebactam nel trattamento delle infezioni ad eziologia certa o sospetta da Gram negativi resistenti ai carbapenemi, ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR.

Come stabilito da AIFA, la prescrizione è riservata all'infettivologo o, in sua assenza, a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO e deve avvenire mediante la Scheda di prescrizione cartacea elaborata dall'Agenzia. La rimborsabilità SSN è limitata al "trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni, incluse le HAP/VAP e batteriemie associate, causate da batteri Gram negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram negativi resistenti ai carbapenemi".

AIFA ha riconosciuto ad imipenem/cilastatina/relebactam l'innovatività condizionata. Il farmaco è classificato in classe H OSP.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le infezioni da microrganismi resistenti/multi-resistenti rappresentano la prima causa di fallimento della terapia antibiotica in ambito ospedaliero. Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi principi attivi con lo scopo di bypassare i meccanismi alla base delle resistenze e ripristinare quindi l'efficacia della terapia antibiotica.

Relebactam è un inibitore non beta-lattamico delle beta-lattamasi di classe A e di classe C, comprese le KPC di classe A, le ESBL e le AmpC; non inibisce le metallo-betalattamasi o carbapenemasi di classe D.

È disponibile in associazione preconstituita con imipenem/cilastatina.

Secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, l'associazione è inclusa nella "Reserve list" ovvero nella lista degli antibiotici/classi di antibiotici da impiegare per il trattamento delle infezioni, confermate o sospette, da microrganismi multi-resistenti, con l'obiettivo di preservarne l'efficacia evitandone un utilizzo diffuso su base empirica.

**APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

La registrazione mediante procedura centralizzata di imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL) si è basata sui risultati degli studi RESTORE IMI 1 e 2.

**RESTORE IMI 1** è un RCT multicentrico, senza analisi statistica formale, in cui sono stati arruolati 47 pazienti adulti (età mediana 59 anni, il 64,5% dei pazienti aveva un'età <65 anni) ospedalizzati che necessitavano di terapia antibiotica ev per polmonite nosocomiale (HAP, inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica, VAP), infezioni intraddominali complicate (cIAI), infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) sostenute da batteri non sensibili a IMI ma sensibili a IMI/REL e a colistina, non responder ad altre opzioni terapeutiche. [Motsch J et al. CID 2020]

Nella Modified Microbiologic Intent-to-Treat Population (mMITT), rappresentata dai 31 pazienti trattati per cui le colture ottenute dal sito primario di infezione erano positive per  $\geq 1$  patogeno Gram negativo qualificante, il 29% dei pazienti aveva una diagnosi di VAP, il 26% di cUTI con anomalie delle vie urinarie e un altro 26% di pielonefrite acuta, il 13% di cIAI; il 6% presentava una batteriemia. I principali Gram negativi isolati erano rappresentati da *P. aeruginosa* (77,4%) e da *K. pneumoniae* (12,9%).

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere IMI/REL o colistina + IMI per una durata minima di terapia di 5 giorni (cUTI, cIAI) o 7 giorni (HAP/VAP) ed una durata massima di 21 giorni. I pazienti erano stratificati alla randomizzazione in base al tipo di infezione.

L'esito primario era rappresentato dalla risposta globale<sup>2</sup>; gli esiti secondari erano rappresentati dalla risposta clinica al giorno 28, dalla mortalità globale a 28 giorni e dalla nefrotossicità in corso di trattamento, valutati nella mMITT.

Si è osservato un tasso di risposta globale del 71,4% con IMI/REL e del 70,0% con IMI + colistina; la risposta clinica al giorno 28 si è ottenuta nel 71,4% dei pazienti con IMI/REL e nel 40% dei pazienti con IMI + colistina e la mortalità globale a 28 giorni è stata pari al 9,5% (2/21 pazienti) con IMI/REL e al 40% (3/10 pazienti) con IMI + colistina.

Sulla base di questi risultati, ottenuti in una popolazione con infezioni eterogenee sostenute da germi resistenti, è stato successivamente condotto lo studio **RESTORE IMI 2**. [Titov I et al. CID 2021]

Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità, che ha arruolato 537 pazienti adulti (età media 60 anni; il 57% dei pazienti aveva un'età <65 anni) con necessità di terapia antibiotica ev a seguito della diagnosi di polmonite batterica nosocomiale (il 51,4% dei pazienti aveva una diagnosi di HAP, il 48,6% di HAP con necessità di ventilazione o VAP; il 36,2% di VAP)<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> **Risposta globale:** è definita in modo diverso per ogni tipo di infezione in base alle LG regolatorie: HAP/VAP, mortalità globale a 28 giorni; cIAI, risposta clinica a 28 giorni; cUTI, composito di risposta clinica + microbiologica alla visita precoce di follow up (EFU)

<sup>3</sup> Criteri diagnostici di polmonite (dovevano essere tutti presenti):

- almeno un segno clinico tra i segni/sintomi polmonari (es. tosse, dispnea, tachipnea, necessità di ventilazione meccanica) di nuova insorgenza o peggiorato;
- presenza di almeno uno dei seguenti segni: febbre, ipotermia; conta dei bianchi  $\geq 10.000$  cellule/mcl; leucopenia (conta bianchi  $\leq 4.500$  cellule/mcl) e/o presenza di neutrofili immaturi  $>15\%$ ;
- RX torace che mostra  $\geq 1$  infiltrato nuovo/in progressione indicativo di polmonite batterica.

Ai fini della diagnosi di polmonite batterica da ventilatore (VABP) era richiesto che l'insorgenza fosse avvenuta entro 48 ore dall'inizio della ventilazione meccanica.

Ai fini della diagnosi di polmonite batterica nosocomiale (HABP) era richiesto che l'insorgenza fosse avvenuta dopo 48 ore dal ricovero o entro 7 giorni dalla dimissione.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1<sup>4</sup> a ricevere IMI/REL o piperacillina/tazobactam (PIP/TAZ) per 7-14 giorni. Tutti hanno ricevuto in associazione linezolid come terapia empirica fino a conferma dell'assenza di MRSA nella coltura eseguita al baseline. In caso di positività ad MRSA, il linezolid era proseguito per  $\geq 7$  giorni totali ( $\geq 14$  giorni se vi era riscontro di batteriemia da MRSA).

L'esito primario, secondo le Linee Guida EMA, era rappresentato dalla mortalità complessiva a 28 giorni, valutata nella popolazione MITT.

L'esito secondario principale era rappresentato dalla percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole<sup>5</sup> alla visita precoce di follow up (EFU).

Il margine predefinito di non inferiorità era pari al +10% sulla differenza assoluta tra i bracci per l'esito primario ed al -12,5% per l'esito secondario principale.

### **Risultati principali:**

**Mortalità complessiva a 28 giorni (esito primario):** sono deceduti il 15,9% dei pazienti nel braccio IMI/REL ed il 21,3% nel braccio PIP/TAZ; la differenza assoluta era pari a -5,3% [95% CI da -11,9 a +1,2]. IMI/REL è risultato non inferiore a PIP/TAZ.

**Percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole alla visita EFU (esito secondario principale):** è stata pari al 61,0% nel braccio IMI/REL ed al 55,8% nel braccio PIP/TAZ, con una differenza assoluta tra i bracci del +5,0% [95% CI -3,2 a +13,2]. IMI/REL è risultato non inferiore a PIP/TAZ.

AIFA ha riconosciuto a IMI/REL l'innovatività condizionata sulla base di:

- un bisogno terapeutico considerato importante;
- un valore terapeutico aggiunto considerato moderato;
- una qualità delle prove, valutata secondo il metodo GRADE, considerata bassa.

Le motivazioni in esteso sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività di imipenem/cilastatina/relebactam, disponibile sul sito di AIFA al seguente link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/45\\_RECARBRIIO\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/45_RECARBRIIO_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

### **2.6. Ceftazidima/avibactam: estensione pediatrica a partire dai 3 mesi di età**

Argomento non trattato per mancanza di tempo. Sarà affrontato nella prima riunione utile.

### **2.7. Cariprazina e raccomandazioni sugli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco approva i contenuti del "Documento di confronto tra gli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti", elaborato da alcuni dei suoi componenti, e lo inserisce in PTR. (Documento PTR n. 336\*)

Contestualmente inserisce in Prontuario la cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto.

Nella riunione del 18.07.2019 aveva, infatti, preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto ed aveva deciso di sospendere il parere rispetto al suo inserimento in PTR in attesa di definire una raccomandazione che tenesse conto del rapporto costo/opportunità per l'uso degli antipsicotici in tale setting (vedi verbale della riunione: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/VerbaleCRF\\_18luglio2019.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/VerbaleCRF_18luglio2019.pdf) ).

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico maggiore caratterizzato da un'alterazione marcata della percezione, dell'ideazione, dell'umore e del comportamento.

<sup>4</sup> I pazienti erano stratificati alla randomizzazione per: tipo di polmonite (HAP vs HAP ventilate/VAP) ed APACHE II score (<15 o  $\geq 15$ )

<sup>5</sup> Era definita risposta clinica favorevole sia la guarigione, definita come risoluzione di tutti i segni e sintomi dell'infezione indice presenti prima dell'inizio del trattamento senza necessità di ulteriore terapia antibiotica, che la guarigione sostenuta, intesa come guarigione senza evidenza di recidiva.

La complessità della malattia richiede un approccio terapeutico multimodale, di cui la terapia farmacologica è parte integrante.

A luglio 2019 la CRF ha deciso di definire raccomandazioni per l'uso prevalente degli antipsicotici (AP) nel trattamento di pazienti adulti con schizofrenia "che tengano conto del rapporto costo/opportunità", sulla base delle seguenti considerazioni:

- “ - diversi antipsicotici con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti sono stati registrati negli ultimi anni.*
- complessivamente i dati disponibili sembrano indicare una efficacia sovrapponibile; non emergono infatti differenze di rilevanza clinica sul controllo dei sintomi e delle ricadute tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina. Inoltre, tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili perlopiù alla scarsa compliance che i pazienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi [RS AHRQ 2017].*
- i principi attivi attualmente disponibili presentano, tuttavia, un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (in termini di aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia), endocrinologici e cardiovascolari che possono ripercuotersi sulla compliance del paziente. Inoltre, la clozapina presenta importanti eventi avversi ematologici che ne limitano l'impiego nella pratica clinica ai pazienti che non rispondono alle altre opzioni disponibili e che obbligano ad un monitoraggio della crasi ematica.*
- per alcuni di questi farmaci, da più lungo tempo in commercio, sono disponibili farmaci equivalenti e questo determina notevoli differenze di prezzo tra loro “.*

A causa dell'emergenza COVID-19 tale argomento è stato sospeso e ripreso soltanto alla fine del periodo emergenziale.

La CRF, attraverso il contributo di alcuni suoi componenti, ha valutato le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della schizofrenia relativamente alla terapia farmacologica e ne ha condiviso le principali raccomandazioni, utilizzandole come riferimento per elaborare le proprie considerazioni sulla scelta dell'antipsicotico rispetto ai tre scenari clinici che ha individuato:

Scenario 1. pazienti che manifestano un primo episodio acuto di schizofrenia

Scenario 2. pazienti che manifestano un episodio di riacutizzazione nell'ambito della schizofrenia

Scenario 3. pazienti con schizofrenia resistenti al trattamento

Inoltre, la CRF ha elaborato le proprie considerazioni rispetto all'uso clinico delle formulazioni iniettabili long acting.

## **2.8. Ravulizumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna**

### **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 ravulizumab per l'indicazione: "trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):**

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia,**
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi."**

**Per questa indicazione il farmaco è classificato in classe H OSP e la prescrizione da parte dei Centri che sono già stati individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.**

### **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 intravascolare 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.

Unico farmaco finora approvato e rimborsato dal SSN dal 2008 per il trattamento della EPN è stato eculizumab. Prima della sua introduzione, il trattamento dell'EPN era principalmente basato su terapie di supporto, allo scopo di controllare le manifestazioni cliniche della malattia (trasfusioni di sangue, somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoiesi, corticosteroidi o steroidi anabolizzanti, terapia con ferro, profilassi della trombosi e terapia trombolitica). Unico trattamento potenzialmente curativo è il trapianto di cellule staminali allogeniche (HSCT), ma a causa dell'elevata mortalità e morbilità peri-procedurale, l'HSCT è attualmente indicato solo in pazienti con EPN grave e non controllata con trattamenti alternativi.

Eculizumab è un mAb IgG2/4k selettivo e umanizzato che lega specificamente la proteina C5 della cascata del complemento terminale, inibendone la scissione durante l'attivazione del complemento in C5a (anafilotossina proinfiammatoria) e C5b; in questo modo previene la formazione del complesso terminale del complemento C5b-9 sulla membrana dell'eritrocita. 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 è un mAb IgG2/4k che condivide con eculizumab lo stesso meccanismo d'azione e la Ditta farmaceutica che lo commercializza. 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.

In ragione del regime posologico che prevede somministrazioni meno frequenti, il costo attuale di un trattamento con ravulizumab è inferiore a quello di eculizumab.

I costi della terapia con i due farmaci andranno riconsiderati non appena sarà disponibile il biosimilare di eculizumab.

#### **APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA**

L'approvazione di ravulizumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da EPN si basa sui risultati di due studi registrativi:

- ALXN1210-PNH-301: RCT di non inferiorità di fase 3 in aperto controllato vs eculizumab in pazienti adulti con EPN **naïve al trattamento con inibitori del complemento**. (Lee JW et al. Blood 2019).
- ALXN1210-PNH-302: RCT di non inferiorità di fase 3 in aperto che ha confrontato il trattamento di mantenimento con ravulizumab vs eculizumab in **pazienti già in trattamento con eculizumab da almeno 6 mesi e clinicamente stabili** (studio di switch) (Kulasekararaj AG et al. Blood 2019).

Il primo studio (**PNH-301**) ha arruolato 246 pazienti (popolazione full analysis set - FAS -), randomizzati a:

- (N=125) ravulizumab somministrato per via endovenosa: dose di carico al giorno 1 seguita da dose di mantenimento ogni 8 settimane in base al peso corporeo;
- (N=121) eculizumab somministrato per via endovenosa: dose di carico 600 mg (giorni 1, 8, 15, 22) seguita da dosi di mantenimento da 900 mg ogni 2 settimane.

I pazienti di età  $\geq 18$  anni dovevano avere una diagnosi di EPN (confermata con citometria HSF, clone granulocita o monocita  $\geq 5\%$ ) e presenza di: emolisi attiva (LDH  $\geq 1,5$  x ULN) e almeno un segno/sintomo di malattia ad alta attività: astenia, emoglobinuria, dolore addominale, dispnea, anemia (Hb  $< 10$  g/dl), pregresso evento vascolare maggiore (inclusa la trombosi), disfagia o disfunzione erettile. Tutti i pazienti dovevano essere vaccinati contro il meningococco.

Lo studio prevedeva la stratificazione dei pazienti per: anamnesi trasfusionale (0, 1-14 o  $> 14$  trasfusioni di emazie concentrate - EC - nell'anno precedente la prima dose nello studio) e i livelli di LDH al basale (1,5-3 x ULN vs  $\geq 3$  x ULN).



Gli **esiti co-primari**, valutati alla 26° settimana (183 giorni), erano rappresentati da:

- percentuale di pazienti che non avevano avuto bisogno di trasfusioni (margine predefinito di non inferiorità: -20% assoluto);
- numero di soggetti che raggiungevano valori nella norma di LDH (ULN = 246 U/L). Margine predefinito di non inferiorità: limite inferiore del 95% IC dell'odds ratio (OR) >0,39.

Gli **esiti secondari** sono stati valutati alla 26° settimana, su una ipotesi di non inferiorità e se raggiunta, come superiorità nell'ordine gerarchico seguente:

- percentuale di pazienti con crisi emolitiche
- variazione percentuale dei valori di LDH dal baseline
- percentuale di pazienti che ottenevano la normalizzazione dei valori di LDH
- variazione del punteggio del questionario FACIT-Fatigue
- percentuale di pazienti che ottenevano una stabilizzazione dei valori di Hb

### Risultati

L'82% dei pazienti aveva ricevuto una trasfusione (6 unità di EC, mediana) nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio, l'85% di loro era anemico, circa il 64% presentava ematuria o emoglobinuria, il 32% anemia aplastica; i valori medi di LDH al baseline erano di 1.606,4 U/L ( $\pm$  752,7).

**Esiti co-primari:** la percentuale di pazienti che non hanno avuto bisogno di trasfusioni è risultata pari al 73,6% nel braccio ravulizumab e al 66,1% nel braccio di controllo con una differenza assoluta fra i bracci dell'8,8% (IC95% da -4,8 a +18,14); ravulizumab ha dimostrato di essere non inferiore ad eculizumab poiché il margine predefinito era pari al -20% in termini di differenza assoluta tra i bracci.

Il numero di soggetti che ha raggiunto valori di LDH nella norma è stato pari al 53,6% nel braccio ravulizumab e al 49,4% nel gruppo di controllo con un rapporto (OR) fra i bracci di 1,19 (IC95% da 0,8 a 1,77); anche in questo caso la non inferiorità è stata dimostrata considerato che il margine predefinito era di 0,39.

Inoltre ravulizumab ha dimostrato la non inferiorità su tutti gli esiti secondari ma la superiorità non è stata raggiunta per nessuno di essi.

Il secondo studio (**PNH-302**) ha arruolato 195 pazienti (popolazione FAS) in trattamento da almeno 6 mesi con un inibitore del complemento C5, a due bracci di trattamento:

- (N=97) con ravulizumab somministrato per via endovenosa: dose di carico al giorno 1 (dopo 2 settimane dall'ultima dose di eculizumab) seguita da dose di mantenimento ogni 8 settimane in base al peso corporeo;
- (N=98) con eculizumab 900 mg ev ogni 2 settimane.

I soggetti arruolati erano adulti (età mediana 47 anni) con diagnosi di EPN già in trattamento con eculizumab a dosaggio standard da almeno 6 mesi (mediana all'arruolamento: 5,8 anni) e con valori di LDH <1,5 x ULN (emolisi clinicamente non rilevante).

Tutti i pazienti dovevano essere vaccinati contro il Meningococco.

Unico fattore di stratificazione alla randomizzazione era la storia trasfusionale del paziente.

**L'esito primario** era rappresentato dalla variazione percentuale vs baseline dei valori di LDH. Il margine predefinito di non inferiorità era pari a -15% sulla differenza assoluta tra il braccio ravulizumab ed il braccio eculizumab.

Gli esiti secondari sono stati valutati alla 26° settimana, su una ipotesi di non inferiorità e se raggiunta, come superiorità nell'ordine gerarchico seguente: n. di pazienti con crisi emolitiche (margine non inferiorità: +20%), variazione del punteggio del questionario FACIT (margine non inferiorità: -3), trasfusioni evitate (margine non inferiorità -20%), n. di pazienti che ottenevano una stabilizzazione dei valori di Hb (margine non inferiorità -20%).

### Risultati

**Esito primario:** la variazione percentuale dei valori di LDH è risultata pari a -0,82% nel braccio ravulizumab e a +8,39% nel braccio di controllo con una differenza assoluta fra i bracci del +9,21 (IC95% da -0,42 a +18,84); ravulizumab ha dimostrato di essere non inferiore ad eculizumab poiché il margine predefinito era pari al -15% in termini di differenza assoluta tra i bracci.

Inoltre, ravulizumab ha dimostrato la non inferiorità su tutti gli esiti secondari senza dimostrare la superiorità.

### **Sicurezza**

L'EPAR EMA evidenzia che negli studi clinici di fase III l'incidenza di TEAE (*Treatment-Emergent Adverse Events*) è risultata simile nei due gruppi di trattamento (87,8% vs 87,2%). Gli AE più frequenti sono stati cefalea (32% vs. 26%), nasofaringiti (14,4% vs. 17,4%); infezioni del tratto respiratorio superiore (14% vs. 7,8%).

La percentuale di TEAE di Grado 3 è risultata simile (12,6% vs. 15,1%).

Nonostante la numerosità campionaria ridotta, in un maggior numero di pazienti trattati con ravulizumab si è registrato un episodio di angioedema (n=4 vs. 0). Inoltre, l'EPAR segnala che in studi di fase 1/2 sono stati osservati casi di infezione meningococcica con ravulizumab (n=3 vs. 0 con eculizumab) nonostante i soggetti fossero stati vaccinati in precedenza.

### **3.1. Pancrelipasi capsule da 35.000 U**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della formulazione orale di pancrelipasi da 35.000 U al fine di rendere disponibile una formulazione più concentrata di principio attivo per l'uso clinico. Tale formulazione è classificata in classe A PHT ed è prescrivibile mediante ricetta ripetibile limitativa da parte dei Centri fibrosi cistica e dei seguenti specialisti: internista, oncologo, gastroenterologo e pediatra.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La formulazione di pancrelipasi classificata in classe A RR (capsule RM da 10.000 U) è già presente in PTR. Recentemente (G.U. n. 42 del 19.02.2022) è stata negoziata la rimborsabilità di una nuova formulazione orale in capsule gastroresistenti da 35.000 U. Tale formulazione è stata classificata in classe A PHT RRL, con prescrizione da parte dei Centri per la fibrosi cistica e degli specialisti internista, oncologo, gastroenterologo e pediatra.

In base alle indicazioni registrate non vi sono differenze di ambito clinico d'impiego tra le formulazioni a diversa concentrazione di pancrelipasi.

Il vantaggio potenziale della formulazione da 35.000 U è quello di consentire di raggiungere nei pazienti che necessitano di dosaggi più elevati di enzimi la posologia target con un minor numero di capsule.

La individuazione dei prescrittori attraverso il regime di fornitura definito da AIFA è utile a garantirne un uso clinico appropriato.

### **3.2. Idrossietilamidi: sospensione della commercializzazione**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

A seguito della decisione di EMA di sospendere le AIC dei farmaci a base di idrossietilamido nei Paesi della UE per ragioni di sicurezza (Nota informativa importante del 31 maggio 2022), la Commissione Regionale del Farmaco ha deciso di eliminare dal PTR tale principio attivo. Per quanto riguarda il Documento "Plasma expander. Rapporto tecnico" (Documento PTR n. 231\*), la CRF decide di mantenerlo eliminando la parte che riguarda i prodotti a base di idrossietilamido.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Sul sito di AIFA è stata pubblicata la Nota informativa importante del 31 maggio 2022 relativa a "Soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES): sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio a seguito dell'uso continuativo in popolazioni controindicate di pazienti con aumentato rischio di gravi danni" [Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-soluzioni-per-infusione-contenenti-amido-idrossietilico-hes-> ].

Nella Nota viene sottolineato che, nonostante le restrizioni delle indicazioni decise dalle Autorità regolatorie (EMA ed AIFA) e nonostante le misure attuate per rafforzare l'aderenza alle condizioni d'uso autorizzate, studi di farmacoutilizzazione condotti a partire dal 2018 hanno evidenziato che nella pratica clinica l'uso di questi plasma expander è proseguito in popolazioni controindicate.

Infatti, nel 2013 la revisione dei dati di sicurezza degli HES aveva evidenziato un aumento del rischio di alterazioni della funzione renale e mortalità nei pazienti con sepsi o in condizioni critiche, sottoposti ad

espansione volemica. In conseguenza di ciò, EMA ha deciso inizialmente di limitare le indicazioni approvate per le specialità a base di HES e successivamente di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Per i pazienti che necessitano di espansione volemica devono, quindi, essere considerate alternative terapeutiche secondo le pertinenti linee guida cliniche.

### **3.3. Ertugliflozin/sitagliptin: rivalutazione a seguito della negoziazione della rimborsabilità SSN**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento dell'associazione preconstituita di ertugliflozin e sitagliptin in PTR.

L'associazione è classificata in classe A/Nota AIFA 100 RRL (prescrizione dei Centri diabetologici). La prescrizione da parte dei Centri diabetologici deve avvenire mediante la "Scheda di valutazione e prescrizione di inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4 nel trattamento del diabete mellito tipo 2" disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-100>.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Nella G.U. n. 124 del 29.05.2022 è stata pubblicata la determina con la quale è stata negoziata la rimborsabilità in classe A/Nota AIFA 100 RRL (prescrizione dei Centri diabetologici) per l'associazione preconstituita di ertugliflozin/sitagliptin.

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento dell'associazione in PTR, in quanto:

- i singoli componenti sono già presenti in PTR;
- al momento dell'inserimento di ertugliflozin in PTR l'associazione con sitagliptin era stata valutata ma non inserita unicamente in quanto classificata in classe C per la non volontà della Ditta di negoziarne la rimborsabilità (vedi verbale della riunione della CRF del 23 gennaio 2020, [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_23-gennaio-2020.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_23-gennaio-2020.pdf) )

### **4.1. Recepimento dell'esito della rinegoziazione AIFA di evolocumab ed alirocumab**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

Nella G.U. n. 138 del 15 giugno 2022 sono state pubblicate le determinazioni di rinegoziazione dei farmaci evolocumab ed alirocumab. In particolare sono aggiornati i registri web based AIFA al fine di prevedere, a partire dal 16.06.2022, come nuovo valore soglia per il C-LDL nella scheda di eleggibilità 70 mg/dl per i pazienti con età ≤ 80 anni in prevenzione secondaria (prima era pari a 100 mg/dl), in linea con le prove di efficacia disponibili che sembrano indicare che una riduzione dei livelli di C-LDL consistente con il nuovo target comporti un beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti che presentano malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata nell'ambito della prevenzione secondaria.

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito il nuovo target di C-LDL e l'aggiornamento dei registri web based AIFA di alirocumab ed evolocumab.

### **4.2 Guselkumab: estensione d'indicazione nel trattamento dell'artrite psoriasica**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per guselkumab "da solo o in associazione a metotrexato (MTX), per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che hanno mostrato intolleranza a una precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs)" ha:

- espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni del farmaco;
- approvato l'aggiornamento della raccomandazione n. 6 del documento "Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 7" (Documento PTR n. 209) elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci Biotecnologici in Reumatologia e Dermatologia, di seguito riportata.

Il Documento PTR n. 209 e la sua sintesi (Documento PTR n. 210) sono in corso di aggiornamento.

## Quesito 6

## Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili? Quali i dati di sicurezza?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare, ixekizumab, secukinumab, guselkumab\* o ustekinumab\*** i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs.

\*ustekinumab non ha dimostrato efficacia nel trattamento della malattia assiale; guselkumab non ha dati certi su questa manifestazione clinica.

In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i biologici disponibili.

**Il gruppo di lavoro** ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept o gli inibitori di IL-17 e IL 12/23, nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab, adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn;
- infliximab, adalimumab, golimumab o ustekinumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- certolizumab in caso di gravidanza.

In presenza di rilevante e prevalente interessamento cutaneo, la scelta dovrà essere condivisa con lo specialista dermatologo in considerazione del documento regionale Doc PTR n. 94 *“Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave.”*

**Nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF $\alpha$ , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori), nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.**

#### 4.3. Nintedanib nel trattamento di pazienti adulti con malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo: Documento di indirizzo regionale

##### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame il “Documento di indirizzo regionale. Nintedanib nel trattamento di pazienti adulti con malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo”, elaborato da un Gruppo di lavoro regionale multidisciplinare composto da professionisti coinvolti nella diagnosi e trattamento delle ILD fibrosanti, lo ha approvato. Il Documento entra a far parte integrante del PTR (Documento PTR n. 335\*).

##### MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'estensione di indicazioni di nintedanib per somministrazione orale all'uso “negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo” è stata valutata nella riunione della CRF del 14 aprile 2022 (vedi verbale: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_14-aprile-2022-da-pubblicare.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-aprile-2022-da-pubblicare.pdf)). La CRF ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR, avvenuto con Determina n. 13687 del 14/07/2022 e ha deciso di convocare un Gruppo di Lavoro composto da uno pneumologo per ogni provincia, da un reumatologo in rappresentanza di ogni Area Vasta e da un radiologo al fine di condividere il posto in terapia di questo farmaco in un contesto che vede il coinvolgimento di diverse discipline cliniche.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha prodotto un Documento di indirizzo regionale che ha l'obiettivo di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo di nintedanib per somministrazione orale nel trattamento delle ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica  
Verbale approvato in data 02 agosto 2022