



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 23 marzo 2023 ore 14:30 – 18:46

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Maria Giulia Negri, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

La Dott.ssa Alessandra Sforza ha partecipato dalle 14.58; il Prof. Pierluigi Viale ha partecipato dalle 14.30 alle 16.00 per impegni istituzionali concomitanti.

Dalle ore 14.30 alle ore 15.16 ha partecipato alla riunione il Dott. Luca Cimino in qualità di specialista di riferimento ai fini della discussione dell'argomento di ambito oftalmologico all'ordine del giorno.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Hanno partecipato in qualità di uditori: il Dott. Andrea Marchi, la Dott.ssa Elisa Sangiorgi, la Dott.ssa Ester Sapigni, la Dott.ssa Melania Patuelli.

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

1.1. Aggiornamento del Documento di indirizzo COVID-19

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha approvato l'aggiornamento di marzo 2023 del "Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto. Anticorpi monoclonali nella profilassi del COVID-19" (Documento PTR n. 332).

L'aggiornamento recepisce i dati più recenti rispetto alle varianti di SARS-Cov2 circolanti in Italia ed in particolare in Regione Emilia-Romagna, pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità il 17 marzo scorso e delle decisioni assunte dalle autorità regolatorie relativamente all'antivirale molnupiravir.

In particolare, per quanto riguarda molnupiravir il CHMP di EMA ha da poco completato la revisione dei dati di efficacia disponibili per l'uso nel trattamento precoce di COVID-19 negli adulti con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme gravi e, nella riunione del 20-23 febbraio 2023, ha espresso parere negativo a concedere al farmaco l'Autorizzazione all'immissione in Commercio ordinaria. Dopo aver valutato i dati disponibili ed in particolare lo studio MOVEOUT, compresa l'analisi finale dei dati non ancora pubblicata, e lo studio PANORAMIC, il CHMP ha concluso che non è stato confermato un beneficio clinico di molnupiravir in termini di riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte rispetto ai dati parziali pubblicati in precedenza. Per quanto riguarda lo studio PANORAMIC essendo in aperto e su esiti valutati attraverso l'analisi di un diario tenuto dal paziente on line, non era adeguato a valutare la riduzione della durata della malattia o del tempo di recupero. Il CHMP ha affermato che i dati disponibili non consentono di identificare

un sottogruppo specifico di pazienti in cui possa esservi tale beneficio. Non sono emersi problemi di sicurezza correlati al trattamento.

La CTS di AIFA, tenuto conto del parere del CHMP ha stabilito che - analogamente a quanto deciso dalla maggior parte dei Paesi europei nei quali era stata prevista un'autorizzazione all'uso emergenziale - l'utilizzo di molnupiravir in pazienti Covid-19 debba essere sospeso. Il registro AIFA per la prescrizione del farmaco è stato quindi chiuso. La relativa Determina è stata pubblicata nella G.U. n. 62 del 14.03.2023. Non è, inoltre, necessario restituire il farmaco rimasto che potrà essere conservato nei siti di deposito regionale.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM (WM)

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per zanubrutinib e ibrutinib in monoterapia per il "trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia", ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco zanubrutinib e dell'estensione di indicazione del farmaco ibrutinib, secondo le indicazioni rimborsate dei due farmaci ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

La rimborsabilità negoziata da AIFA per zanubrutinib è relativa sia ai pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, sia al trattamento di prima linea per i pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia; per quanto riguarda ibrutinib la rimborsabilità è relativa solamente ai pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

I farmaci zanubrutinib e ibrutinib sono classificati in classe H RNRL (oncologo ed ematologo) e la prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Al farmaco zanubrutinib non è stata riconosciuta l'innovatività. Le motivazioni sono riportate nella scheda di valutazione dell'innovatività di zanubrutinib, pubblicata sul sito di AIFA al link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1777934/10_Brukinsa_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Inibitori della tirosin Kinasi di Bruton (BTKi) per il trattamento di pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia

Trattamento: zanubrutinib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM), che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, **zanubrutinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)". (Figura 1)

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

Trattamento: ibrutinib

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM), che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, **ibrutinib 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 1)

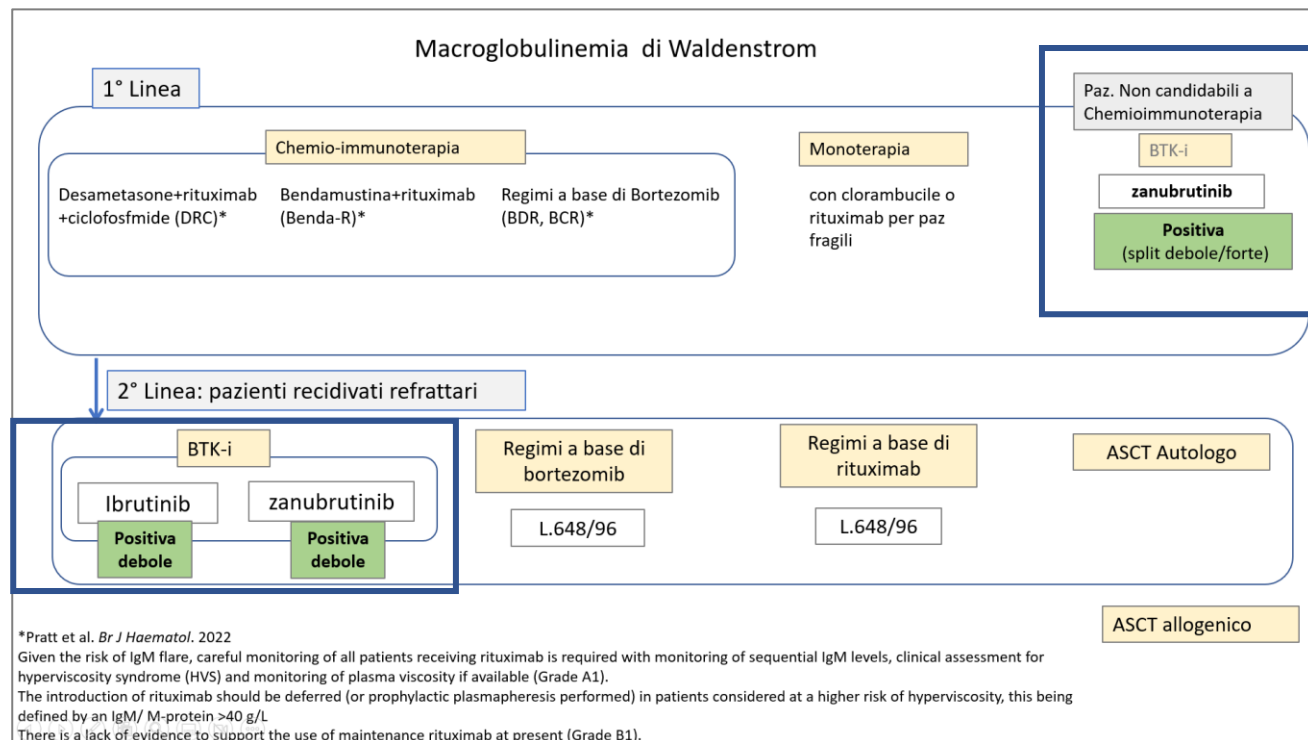
Inibitori della tirosin Kinasi di Bruton (BTKi) per il trattamento di pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) in 1° Linea di terapia

Trattamento: zanubrutinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM), non idonei alla chemio-immunoterapia, **zanubrutinib**, in prima linea di terapia **potrebbe/deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 1)

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per la macroglobulinemia di Waldenström (WM), focus sugli inibitori della tirosin kinasi di Bruton (BTK-i) nei pazienti recidivati/refrattari e in 1°linea nei pazienti non candidabili a immunochemioterapia (cornici blu)



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

LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE SISTEMICO DI NUOVA DIAGNOSI

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brentuximab vedotin “in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL)”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazioni del farmaco ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato, come di seguito riportato.

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

Trattamento: brentuximab vedotin + ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP)

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL), non precedentemente trattati, **brentuximab vedotin in associazione a ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) 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: chemioterapia CHOP

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL), non precedentemente trattati, la **combinazione chemioterapica** a base di a ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (CHOP) non dovrebbe essere utilizzata (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

LINFOMA DI HODGKIN (HL) CD30+ IN STADIO IV, IN PAZIENTI NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per brentuximab vedotin “in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV”, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’estensione di indicazione del farmaco secondo l’indicazione rimborsata ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO, come di seguito riportato.

La rimborsabilità negoziata da AIFA per brentuximab vedotin+AVD è limitata ai pazienti NON candidabili a trattamento con bleomicina

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

Non è stata valutata l’innovatività per brentuximab vedotin.

Trattamento: brentuximab vedotin +AVD

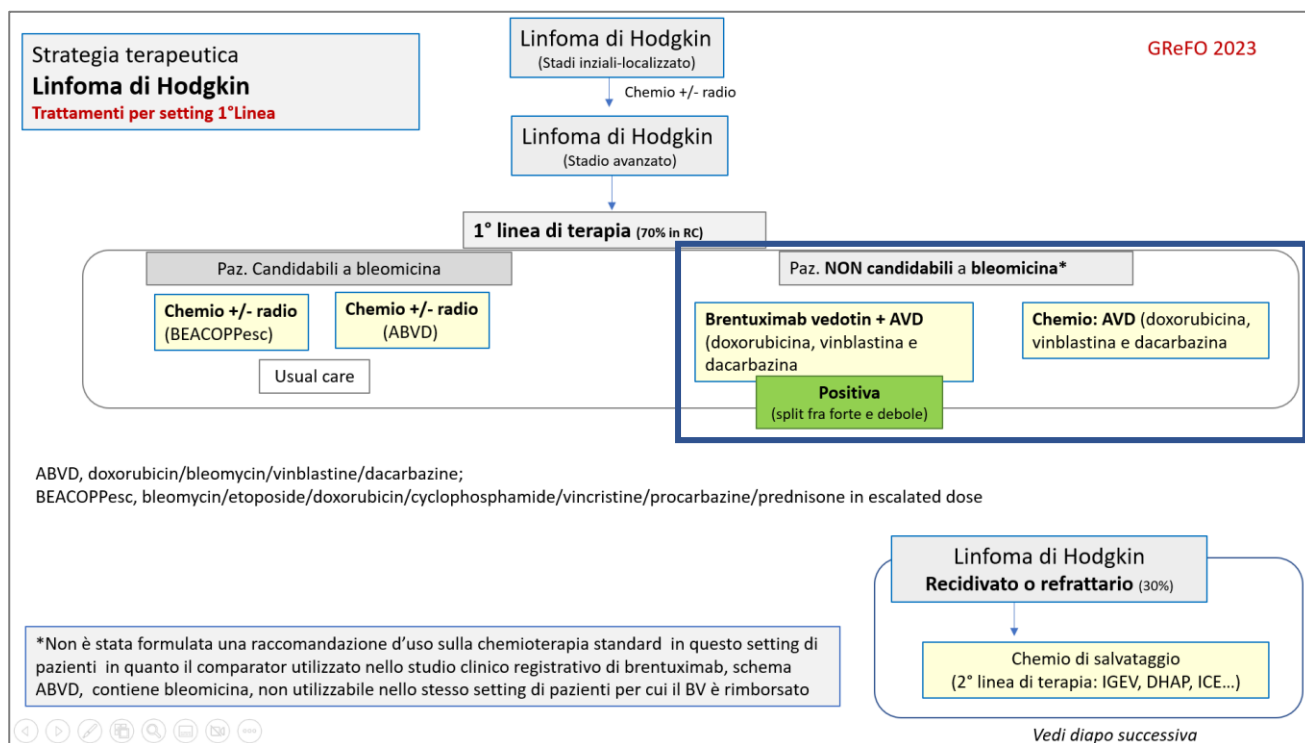
Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (HL) CD30+, in Stadio IV, non precedentemente trattati, non candidabili a bleomicina*, **brentuximab vedotin in associazione a doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) deve/potrebbe essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**. (Figura 2)

*Come da indicazione rimborsata (vedi registro AIFA)

Nota: Non è stata formulata una raccomandazione d’uso sulla chemioterapia standard in questo setting di pazienti (non candidabili a bleomicina) in quanto il comparator utilizzato nello studio clinico registrativo di brentuximab vedotin (BV), è lo schema ABVD che contiene bleomicina; quindi, non utilizzabile nello stesso setting di pazienti per cui il BV è rimborsato.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il linfoma di Hodgkin in stadio avanzato in prima linea di terapia, focus sui trattamenti per i pazienti non candidabili a bleomicina (cornice blu)



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

NEOPLASIA A CELLULE DENDRITICHE PLASMACITOIDI BLASTICHE (BPDCN- BLASTIC PLASMACYTOID DENDRITIC CELL NEOPLASM).

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tagraxofusp "in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN)", ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Il farmaco tagraxofusp è classificato in classe H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Non è stata richiesta l'innovatività.

Trattamento: tagraxofusp

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN) tagraxofusp deve/potrebbe essere utilizzato in prima linea di terapia".

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

TUMORI GASTROESOFAGEI AVANZATI O METASTATICI-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 pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina per il "trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 ", ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei setting di terapia considerati.

L'inserimento effettivo di pembrolizumab per l'indicazione soprariportata e della relativa raccomandazione in PTR avverrà al momento della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di rimborsabilità da parte di AIFA in accordo con i relativi criteri di eleggibilità.

TUMORE MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO (TNBC), NON RESECABILE, LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO, 1° LINEA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pembrolizumab in associazione a chemioterapia nel "trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica", ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia considerato.

L'inserimento effettivo di pembrolizumab per l'indicazione soprariportata e della relativa raccomandazione in PTR avverrà al momento della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di rimborsabilità da parte di AIFA in accordo ai relativi criteri di eleggibilità.

2.2. Fluocinolone acetonide per la prevenzione della recidiva dell'uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell'occhio

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili e sentito il parere di un esperto, ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR dell'estensione delle indicazioni di fluocinolone acetonide impianto per uso intravitreale. Il farmaco è stato approvato attraverso procedura decentrata per l'indicazione "prevenzione della recidiva dell'uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell'occhio" ed AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità limitatamente ai pazienti che hanno risposto inizialmente all'impianto intravitreale di desametasone ed hanno successivamente mostrato una recidiva entro 6 mesi. I pazienti devono avere avuto almeno 2 recidive negli ultimi 3 anni, l'ultima recidiva deve essere stata trattata con l'impianto intravitreale di desametasone e devono essere trascorsi almeno 4 mesi dall'ultimo impianto di desametasone.

Il farmaco è classificato in classe H OSP; la prescrizione da parte degli specialisti oftalmologi esperti nel trattamento delle uveiti non infettive deve avvenire mediante la compilazione della "Scheda di prescrizione cartacea relativa al medicinale Iluvien® (fluocinolone acetonide)".

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le uveiti sono dei processi infiammatori a carico dell'uvea che possono causare, nel tempo, complicanze che portano al calo del visus e cecità (in base alla letteratura, rappresentano la terza causa di cecità prevenibile). Il 30% dei pazienti con diagnosi di uveite presenta una riduzione dell'acuità visiva.

È possibile classificare le uveiti in base alla localizzazione anatomica in anteriori (iride e corpo ciliare), intermedie (retina periferica e pars plana del corpo ciliare), posteriori (retina e coroide) e panuveiti (uvea anteriore e posteriore).

Un altro criterio classificativo è la evolutività, in base alla quale distinguiamo le uveiti in acute, recidivanti e croniche.

La frequenza delle uveiti è simile nei due sessi, tranne che per alcuni casi specifici di uveiti legate a patologie sistemiche, e possono interessare soggetti di ogni età ma più comunemente tra i 20 ed i 60 anni.

Il trattamento dell'uveite dipende dalla localizzazione anatomica ma anche dall'eziologia, dalla gravità dell'infiammazione (grading), dalla concomitante presenza o meno di manifestazioni extra-oculari. Vengono, inoltre, considerati lateralità, simmetria e durata prospettica dell'infiammazione.

I farmaci più utilizzati per il trattamento sono i corticosteroidi, somministrati topicamente (uveiti anteriori) e/o per via sistemica (uveiti intermedie e posteriori); alcune forme particolarmente aggressive di uveite richiedono l'iniezione intravitreale di farmaci steroidei (es. triamcinolone, desametasone). Gli impianti di steroidi

intravitreali consentono un rilascio prolungato e lento di farmaci. Sono attualmente disponibili in commercio per tale impiego:

- l'impianto biodegradabile di desametasone con indicazione nel "trattamento di pazienti adulti con infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva". L'impianto è costituito da una matrice di polilattato che si degrada nell'arco di 6 mesi rilasciando il principio attivo;
- l'impianto non biodegradabile di fluocinolone acetonide con indicazione nella "prevenzione della recidiva dell'uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell'occhio", che rilascia il principio attivo nell'arco di 36 mesi.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione (mediante procedura decentrata) dell'estensione di indicazioni dell'impianto intravitreale di fluocinolone acetonide nella prevenzione della recidiva dell'uveite non infettiva recidivante che interessa il segmento posteriore dell'occhio, si è basata sui risultati di un RCT multicentrico, in doppio cieco che ha arruolato 129 pazienti con diagnosi di uveite posteriore non infettiva (NIU-PS) e ha valutato efficacia e sicurezza dell'impianto di fluocinolone acetonide (FA) rispetto alla sham injection. [Jaffe GJ et al. Ophthalmology 2020] Sono stati arruolati pazienti adulti, con diagnosi di NIU-PS in almeno 1 occhio (con o senza uveite anteriore) da ≥ 1 anno e che avevano manifestato ≥ 2 recidive distinte di uveite che avevano richiesto il trattamento con corticosteroidi sistemici o immunosoppressori, o corticosteroidi intraoculari o periorbitali, o che erano stati trattati nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio con: (1) terapia sistemica (corticosteroide o altro trattamento sistemico) per ≥ 3 mesi o (2) ≥ 2 iniezioni di corticosteroidi intraoculari o periorbitali per gestire l'uveite.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere l'impianto di FA o una sham injection.

Lo studio è durato 36 mesi.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con recidiva di uveite¹ a 6 mesi; tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di occhi che hanno manifestato una recidiva di uveite dal basale a 36 mesi ed il numero di trattamenti aggiuntivi ricevuti. Lo studio non era adeguatamente potenziato per rilevare differenze rispetto al placebo negli esiti secondari.

Risultati principali:

Percentuale di pazienti con recidiva di uveite a 6 mesi (esito primario): il 27,6% dei pazienti nel braccio che ha ricevuto FA intravitreale ed il 90,5% nel braccio che ha ricevuto la sham injection ha manifestato una recidiva a 6 mesi: OR 24,94 [95% CI da 8,04 a 77,39]. FA è risultato statisticamente e clinicamente superiore alla sham injection.

Per quanto riguarda gli **esiti secondari**, si riportano di seguito i risultati in modo descrittivo, non essendo lo studio potenziato per valutare la significatività statistica delle differenze osservate:

Percentuale di occhi che hanno manifestato una recidiva di uveite dal basale a 36 mesi: è stata pari al 65,5% nel braccio FA ed al 97,6% nel braccio sham injection.

Percentuale di pazienti che ha ricevuto almeno un trattamento aggiuntivo: il 57,5% degli occhi ha richiesto la somministrazione di uno o più trattamenti aggiuntivi (topici o sistemici) nel braccio trattato con FA rispetto al 97,6% nel gruppo sham injection. Il numero medio di trattamenti aggiuntivi per occhio nel gruppo trattato con FA è stato di 0,48 rispetto a 1,52 nel gruppo sham injection.

¹ Nello studio sono stati adottati i seguenti Criteri per la definizione di recidiva:

- a. aumento di 2 step del numero di cellule in camera anteriore (AC) per campo ad alta potenza (1,6x, utilizzando un fascio di 1-mm), valutato mediante esame con lampada a fessura, rispetto a qualsiasi visita prima del mese 6;
- b. aumento della foschia vitreale di 2 step rispetto a qualsiasi visita prima del mese 6;
- c. peggioramento dell'acuità visiva (BCVA) di ≥ 15 lettere rispetto a qualsiasi visita prima del mese 6.

Sono state considerate recidive anche i pazienti che non si sono presentati alle visite programmate a 6, 12 e 36 mesi.

Commento della CRF. L'efficacia di FA intravitreale nel ridurre il rischio di recidive di uveite non infettiva è stata valutata nell'ambito di uno studio di piccole dimensioni che ha evidenziato un vantaggio a 6 mesi che sembra mantenersi fino al termine del periodo di rilascio del corticosteroide dall'impianto (36 mesi), anche se lo studio registrativo non era di dimensioni adeguate a valutare la significatività statistica di tale risultato. Ciò rende i risultati di tale studio incerti e spinge ad un uso prudente del farmaco in attesa di risultati real life. La bassa prevalenza della patologia (si stima 1:10.000 adulti) rende conto del piccolo numero di pazienti arruolati nello studio.

2.3. Completamento della valutazione di dapagliflozin nella malattia renale cronica e di acido bempedoico per il trattamento delle dislipidemie

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto:

- dei pareri espressi dai Servizi/Dipartimenti farmaceutici al fine della individuazione della modalità più opportuna di erogazione, tra distribuzione diretta e per conto, di dapagliflozin per la malattia renale cronica e lo scompenso cardiaco sintomatico e di acido bempedoico e della sua associazione preconstituita con ezetimibe;
- delle considerazioni emerse nelle riunioni del 2 febbraio us (riportate nel verbale relativo: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf-2-febbraio-2023.pdf>); e del 2 marzo us (riportate nel verbale relativo: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf-2-marzo-2023.pdf>)

ritiene di individuare nella distribuzione diretta la modalità più idonea a consentire il monitoraggio della appropriatezza prescrittiva ed una adeguata ricognizione del trattamento. Tale decisione è assunta in via temporanea per un periodo di 12 mesi al termine del quale verrà assunta una decisione definitiva rispetto al canale distributivo che tenga conto del contesto prescrittivo, dell'organizzazione del percorso assistenziale e della presa in carico globale dei pazienti.

Tale decisione è estesa ad empagliflozin limitatamente all'indicazione nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

Restano, invece, confermate per entrambi gli SGLT2 inibitori l'attuale modalità di prescrizione e di erogazione per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Si precisa, inoltre, che per quanto riguarda il Registro web based AIFA per dapagliflozin nel trattamento della malattia renale cronica, verrà aperta l'area clinica "nefrologia" al fine di consentire agli specialisti nefrologi o con competenza nefrologica delle Aziende Sanitarie di avere accesso alla compilazione del Registro AIFA.

2.4. Farmaci/indicazioni valutati da AIFA come innovativi:

Mepolizumab: estensione dell'indicazione come terapia aggiuntiva per pazienti con granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria (innovatività condizionata).

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 delle indicazioni di mepolizumab all'uso "come terapia aggiuntiva per pazienti di età \geq 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria". Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo, reumatologo e pediatra), PHT; la rimborsabilità nella terapia aggiuntiva dell'EGPA è associata esclusivamente alla confezione da 3 penne preriempite 100 mg/1 ml per uso s.c. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della granulomatosi eosinofila con poliangioite identificati nella Regione Emilia-Romagna nell'ambito delle Reti malattie rare deve avvenire mediante il Piano terapeutico regionale cartaceo, elaborato a partire dal template definito da AIFA, al fine di inserire nello stesso la definizione di malattia recidivante o refrattaria, secondo i criteri individuati nelle principali Linee Guida internazionali sulla diagnosi e trattamento di questa patologia.

All'indicazione, AIFA ha riconosciuto l'innovatività condizionata.

La CRF sottolinea l'importanza che, prima della prescrizione di mepolizumab, venga effettuata, un'anamnesi farmacologica approfondita al fine di verificare che il paziente non sia già in trattamento con altro anticorpo monoclonale, non essendo attualmente pubblicato alcuno studio che abbia valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione concomitante di mepolizumab con altri anticorpi monoclonali.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La granulomatosi eosinofila con poliangiote (EGPA, nota anche come malattia di Churg-Strauss) è una vasculite ANCA-associata, caratterizzata da rinite allergica, asma ed eosinofilia. Oltre a quadri che interessano prevalentemente un singolo organo/apparato, il paziente può presentare interessamento sistemico.

Sono più frequentemente colpiti polmone e pelle, ma possono essere interessati anche altri organi ed apparati, compresi quello cardiovascolare, gastrointestinale, il sistema nervoso ed i reni.

L'EGPA è una patologia rara: la prevalenza stimata in Europa è pari a 11-14 persone/1.000.000; la frequenza è uguale nei maschi e nelle femmine. In Italia è associata al codice di esenzione RG0050.

Il picco di diagnosi è attorno ai 40 anni, decisamente meno frequenti le diagnosi in persone con età > 65 anni e nei bambini ed adolescenti. In questi ultimi spesso la malattia risulta più aggressiva e con interessamento prevalente polmonare e cardiaco.

Le complicanze vasculitiche e l'interessamento extrapolmonare sono le cause più frequenti di mortalità.

Secondo la definizione riportata nelle principali Linee Guida internazionali sulla diagnosi e trattamento delle vasculiti ANCA-associate, la malattia viene definita in fase "attiva" se sono presenti segni e/o sintomi clinici nuovi, persistenti o in peggioramento di EGPA attiva [American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation 2021; EULAR 2022].

Per malattia "recidivante" viene definita una condizione di ricorrenza di EGPA attiva dopo un periodo di remissione; viene definita "refrattaria" se permangono invariati o aumentano di intensità segni, sintomi o altre caratteristiche della vasculite nonostante un trattamento immunosoppressivo alla posologia e della durata appropriate.

Obiettivo della terapia è quello di indurre e mantenere la remissione della patologia.

Entrambe le LG considerate sono concordi nel raccomandare il trattamento con glucocorticoidi (dose 50-75 mg/die di prednisone o equivalente) come terapia di scelta per l'induzione della remissione, da soli nelle forme **senza** manifestazioni gravi d'organo o che mettono a rischio la vita del paziente, associati ad un immunosoppressore (ciclofosfamide o, in alternativa, rituximab) nei pazienti **con** manifestazioni gravi d'organo o che mettono a rischio la vita del paziente.

Mepolizumab è raccomandato come terapia aggiuntiva per l'induzione ed il mantenimento della remissione nei pazienti con malattia refrattaria senza manifestazioni gravi d'organo o che mettono a rischio la vita del paziente.

Nei pazienti con malattia recidivante o refrattaria grave, le LG raccomandano di considerare oltre a mepolizumab anche metotrexato, rituximab, azatioprina.

Il farmaco è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG (IgG1 kappa). Si lega con alta specificità ed affinità all'IL-5 umana, impedendone il legame con il complesso recettoriale espresso sulla superficie cellulare degli eosinofili ed inibendo di conseguenza le vie del segnale mediate dalla IL-5.

Inibisce, quindi, l'iperespressione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti, senza mai associarsi ad eosinofilia per la ridondanza del segnale di attivazione della proliferazione degli eosinofili (attraverso la via mediata da IL-3 e GM-CSF).

Nella terapia aggiuntiva dell'EGPA mepolizumab è autorizzato a partire dai 6 anni di età, secondo le seguenti posologie:

- adulti e adolescenti ≥ 12 anni: 300 mg s.c. ogni 4 settimane;
- bambini di età 6-11 anni e peso ≥ 40 kg: 200 mg s.c. ogni 4 settimane;
- bambini di età 6-11 anni e peso < 40 kg: 100 mg s.c. ogni 4 settimane.

Secondo quanto riportato in RCP, la posologia di mepolizumab nei bambini ed adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da dati di modellazione e simulazione.

Lo studio registrativo principale ha, infatti, arruolato solamente pazienti adulti (vedi oltre).

Sempre secondo quanto previsto dall'RCP, il farmaco deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e trattamento della EGPA; può essere autosomministrato dopo formazione del paziente/caregiver.

La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno, in base alla valutazione medica della gravità della malattia ed alla risposta clinica ottenuta.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di mepolizumab come terapia aggiuntiva per il trattamento della EGPA si è basata sui risultati di un RCT multicentrico, in doppio cieco, che ha arruolato 136 pazienti adulti (età media 49 anni) con una diagnosi di EGPA recidivante (73,5% dei pazienti) o refrattaria (54,4% dei pazienti) da almeno 6 mesi ed ha avuto una durata di 52 settimane. [Wechsler ME et al. NEJM 2017]

Ai fini dell'arruolamento i pazienti dovevano essere in trattamento con prednisone/prednisolone a dosi stabili ($\geq 7,5$ a $\leq 50,0$ mg/die; dose mediana: 12 mg/die) \pm immunosoppressori da almeno 4 settimane (l'82% dei pazienti nel braccio mepolizumab ed il 72% nel braccio placebo era stato trattato con immunosoppressori; il 60% dei pazienti nel braccio mepolizumab ed il 46% nel braccio placebo era in trattamento con un immunosoppressore al baseline); sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di granulomatosi con poliangioite o poliangioite microscopica e quelli con EGPA che nei 3 mesi precedenti l'arruolamento avevano presentato manifestazioni gravi d'organo o tali da mettere a rischio la vita.

Solo il 19% dei pazienti arruolati era ANCA-positivo, tutti presentavano asma, il 94% poliposi nasale, oltre il 70% infiltrate polmonari; il 47% dei pazienti del braccio mepolizumab ed il 35% del braccio placebo una neuropatia. Il 54% dei pazienti nel braccio mepolizumab ed il 71% dei pazienti nel braccio placebo aveva un punteggio BVAS² relativo all'attività di malattia > 0 .

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere mepolizumab (posologia: 300 mg sc ogni 4 settimane) o placebo in aggiunta alla terapia in corso.

Gli esiti coprimari dello studio erano rappresentati: 1) dal numero cumulativo di settimane di remissione³ su un periodo di 52 settimane e 2) dalla percentuale di pazienti in remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48.

Sono stati valutati come esiti secondari: la percentuale di pazienti in remissione entro le prime 24 settimane che sono rimasti in remissione fino alla settimana 52; il tempo alla prima ricaduta; la percentuale di pazienti che nelle settimane dalla 48 alla 52 assumevano una dose media di prednisone/prednisolone di 0 mg/die, fra >0 mg e $\leq 4,0$ mg/die, $> 4,0$ mg/die e $\leq 7,5$ mg/die, $> 7,5$ mg/die.

Risultati principali:

Ha completato lo studio il 93% dei pazienti arruolati e randomizzati.

² La Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS versione 3) è una scala che va da 0 a 63, punteggi più alti indicano una maggiore attività della malattia. Uno score pari a 0 indica sostanzialmente l'assenza di danno d'organo.

³ **Remissione:** Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS versione 3) = 0 + raggiungimento di una dose di prednisolone/prednisone $\leq 4,0$ mg/die.

La tabella 1 sintetizza i principali risultati (evidenziati in giallo):

Esiti primari di efficacia:

Mepolizumab è risultato superiore al placebo rispetto ad entrambi gli esiti primari di efficacia dello studio:

- 1) numero cumulativo di settimane di remissione: OR 5,91 [95% CI da 2,68 a 13,03] e
- 2) percentuale di pazienti in remissione sia alla settimana 36 che 48 OR 16,74 [95% CI da 3,61 a 77,56].

Il 47% dei pazienti nel braccio mepolizumab vs l'81% dei pazienti nel braccio placebo non ha raggiunto la remissione in nessuna delle settimane del follow-up.

Tab 1: risultati in termini di esiti primari e principali esiti secondari, tratti dalla Tab 2 dello studio registrativo principale: Wechsler ME et al. NEJM 2017.

Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.*				
End Point	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of participants (%)</i>			
Primary end points				
Accrued weeks of remission over 52-wk period			5.91 (2.68–13.03)	<0.001
0 wk	32 (47)	55 (81)		
>0 to <12 wk	8 (12)	8 (12)		
12 to <24 wk	9 (13)	3 (4)		
24 to <36 wk	10 (15)	0		
≥36 wk	9 (13)	2 (3)		
Remission at wk 36 and wk 48	22 (32)	2 (3)	16.74 (3.61–77.56)	<0.001
Other end points				
Remission within the first 24 wk that was sustained until wk 52	13 (19)	1 (1)	19.65 (2.30–167.93)	0.007
First EGPA relapse	38 (56)	56 (82)	0.32 (0.21–0.50)	<0.001

Esiti secondari:

Percentuale di pazienti in remissione entro le prime 24 settimane che sono rimasti in remissione fino alla settimana 52: è stata pari al 19% nel braccio mepolizumab e all'1% nel braccio placebo; la differenza era statisticamente significativa: OR 19,65 [95% CI da 2,30 a 167,93].

Tempo alla prima recidiva: è riportato come percentuale di pazienti che hanno avuto una prima recidiva di EGPA, pari al 56% nel braccio mepolizumab ed all'82% nel braccio placebo. La differenza è risultata statisticamente significativa: HR 0,32 [95% CI da 0,21 a 0,50].

Il tasso annualizzato di recidiva è risultato pari a 1,14 nel braccio mepolizumab e a 2,27 con placebo; la differenza era statisticamente significativa: RR 0,50 [95% CI da 0,36 a 0,70].

Dose media del corticosteroide: la dose giornaliera media di prednisolone o prednisone, valutata nell'arco delle 52 settimane, è stata di 9,2 mg nel braccio mepolizumab e di 13,5 mg nel gruppo placebo.

La percentuale di pazienti che a 52 settimane ha potuto ridurre in modo clinicamente rilevante la dose di corticosteroide è risultata più elevata con mepolizumab rispetto al braccio placebo. In particolare, ha ridotto la dose del 50-75% il 24% dei pazienti con mepolizumab ed il 16% dei pazienti con placebo, ha ridotto la dose tra il 75% e <100% il 15% ed il 4%, rispettivamente ed ha sospeso il corticosteroide, rispettivamente, il 18% vs l'1% dei pazienti.

Commento della CRF: l'efficacia e sicurezza di mepolizumab nel trattamento add on dell'EGPA è stata valutata nell'ambito di un RCT di piccole dimensioni che ha arruolato una popolazione eterogenea di pazienti rispetto ai sintomi, alla gravità della malattia ed alla terapia di fondo effettuata. Ciò appare giustificabile, tenuto conto della rarità della patologia.

I risultati ottenuti in termini di riduzione delle riacutizzazioni e controllo dei sintomi sembrano supportare l'utilizzo di MEPO come opzione di seconda linea per il trattamento dei pazienti che rimangono sintomatici nonostante la terapia steroidea. Attualmente non è noto se il trattamento mantenga l'efficacia sul lungo termine; inoltre, va osservato che dallo studio sono stati esclusi i pazienti con manifestazioni d'organo gravi/con malattia di gravità tale da mettere a rischio la vita; pertanto, pur non essendo questa popolazione esplicitamente esclusa sulla base delle indicazioni approvate, non è noto se tale popolazione possa effettivamente trarre un beneficio dalla terapia aggiuntiva con mepolizumab.

Mepolizumab: estensione d'indicazioni come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila (innovatività condizionata)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di mepolizumab all'uso "come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile". Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo, ematologo e reumatologo), PHT; la rimborsabilità nella terapia aggiuntiva della sindrome ipereosinofila (HES) è associata esclusivamente alla confezione da 3 siringhe preriempite 100 mg/1 ml per uso s.c. Ai fini della prescrizione deve essere utilizzata la Scheda cartacea AIFA. All'indicazione AIFA ha riconosciuto l'innovatività condizionata.

Per quanto riguarda l'individuazione dei prescrittori, tenuto conto dei seguenti elementi:

- la sindrome ipereosinofila è caratterizzata da manifestazioni multiorgano e richiede pertanto un approccio multidisciplinare,
- in tale ambito una volta posta la diagnosi, la patologia verrà gestita dallo specialista di riferimento per la manifestazione d'organo prevalente;
- pur trattandosi di una patologia con una prevalenza ed una incidenza tali da poter essere considerata rara, alla HES non è associato attualmente alcun codice di esenzione e non è prevista la individuazione di Centri per la diagnosi, trattamento e follow up nell'ambito delle reti malattie rare nazionali.

La CRF ritiene di non formalizzare gli specialisti prescrittori ma che nell'ambito di un accordo tra gli specialisti che a livello delle singole Aziende sanitarie sono coinvolti nella gestione della patologia la prescrizione della terapia in generale e di mepolizumab in particolare debbano essere affidate allo specialista che gestisce la manifestazione d'organo prevalente. Allo stesso spetterà, inoltre, il follow up periodico del paziente al fine di valutare la risposta al trattamento.

La CRF sottolinea l'importanza che, prima della prescrizione di mepolizumab venga effettuata un'anamnesi farmacologica approfondita al fine di verificare che il paziente non sia già in trattamento con altro anticorpo monoclonale, non essendo attualmente pubblicato alcuno studio che abbia valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione concomitante di mepolizumab con altri anticorpi monoclonali.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome ipereosinofila (HES) è caratterizzata dalla presenza di ipereosinofilia (HE, definita come una conta assoluta di eosinofili >1.500 cellule/mcL nel sangue periferico in due esami distanziati tra loro di almeno 1 mese e/o conferma dall'ipereosinofilia tissutale), associata a danno e/o disfunzione d'organo mediata dagli eosinofili, escluse altre cause potenziali.

Si tratta di una patologia rara: la prevalenza stimata è compresa tra 0,36 e 6,3 per 100.000 persone; la vera prevalenza è sconosciuta.

L'età di insorgenza della HES è in genere compresa tra 20 e 50 anni; le forme secondarie di ipereosinofilia (es. HE associate ad infezione parassitaria, allergia ai farmaci, malattia neoplastica) sono, invece, diagnosticate a qualsiasi età.

I segni e i sintomi di HES derivano dalla sovrapproduzione di eosinofili che infiltrano danneggiando vari tessuti. Gli organi più comunemente colpiti sono la cute, i polmoni, il tratto gastrointestinale, il cuore e il sistema nervoso. In molti pazienti, l'insorgenza dei sintomi è insidiosa e l'eosinofilia può anche essere rilevata incidentalmente. In una minoranza di pazienti, le manifestazioni sono gravi all'esordio e possono mettere a rischio la vita a causa della rapida evoluzione delle complicanze cardiovascolari o neurologiche.

I glucocorticoidi rappresentano a tutt'oggi la terapia iniziale di scelta per la HES sintomatica non genetica [FIP1L1::PDGFRA-negativa] che non necessita di trattamento in emergenza. La posologia iniziale è di 20-60 mg/die di prednisone o equivalente, a seconda della gravità delle manifestazioni e dei livelli degli eosinofili. La dose viene poi aggiustata in base alla risposta clinica.

In una elevata percentuale di pazienti la monoterapia con glucocorticoidi è in grado di indurre la remissione della patologia: in un'ampia casistica osservazionale di 188 pazienti con HES, il 75% ha ricevuto solo glucocorticoidi come terapia iniziale e la remissione parziale o completa è stata raggiunta nell'85% dopo un mese⁴; in un secondo studio su 164 pazienti con HES FIP1L1::PDGFRA-negativo, il 90% ha risposto ai glucocorticoidi, dove la risposta è stata definita come una riduzione della conta assoluta degli eosinofili (AEC) a <1000 cellule/micrøL e il controllo dei sintomi. I pazienti con HES idiopatico o HES sovrapposto erano più reattivi⁵.

In caso di risposta non adeguata agli steroidi, in seconda linea sono stati utilizzati farmaci citotossici (idrossiurea) o immunomodulatori (interferon alfa).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di mepolizumab come terapia aggiuntiva per il trattamento della HES in pazienti adulti si è basata principalmente sui risultati di un RCT multicentrico, in doppio cieco, durato 32 settimane e condotto su 108 pazienti adulti, che ha confrontato mepolizumab con placebo in add on alla terapia in corso (randomizzazione 1:1). [Roufosse F et al. J Allergy Clin Immunol 2020]

Ai fini dell'arruolamento i pazienti dovevano avere un'età ≥12 anni, una diagnosi di HES FIP1L1-PDGFRAnegativo da almeno 6 mesi, non controllata⁶ ed essere in terapia stabile per la HES da almeno 4 settimane. La terapia poteva includere un corticosteroide orale, un immunosoppressore e/o un farmaco citotossico.

Sono stati esclusi i pazienti con HES di gravità tale o con comorbilità tali da mettere a rischio la vita.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 46 anni circa, erano per metà donne avevano una durata media di malattia di circa 5,5 anni.

Oltre il 90% stava effettuando una terapia per la HES al baseline; il 74% dei pazienti del braccio mepolizumab (MEPO) ed il 70% del braccio placebo assumeva un glucocorticoide (il 65% nel braccio MEPO ed il 69% nel braccio placebo a dosi di prednisone o equivalente ≤20 mg/die; il 9% nel braccio MEPO ed il 2% nel braccio placebo una dose superiore a 20 mg/die); il 26% dei pazienti nel braccio MEPO ed il 17% nel braccio placebo era in terapia con un farmaco citotossico o immunosoppressore. I pazienti avevano avuto una media di 2,7

⁴ Ogbogu PU et al. J Allergy Clin Immunol 2009.

⁵ Houry P et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018.

⁶ Il mancato controllo della malattia era definito come una storia di almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi ed una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 1.000 cellule/mcL allo screening.

riacutizzazioni della HES nei 12 mesi precedenti lo screening. La conta media degli eosinofili era pari a 1.460 cellule/mcl nel braccio MEPO ed a 1.350 cellule/mcl nel braccio placebo.

Oltre la metà dei pazienti (56%) in entrambi i bracci presentava sintomi respiratori.

Altri sintomi correlati alla HES frequentemente presenti erano rappresentati da: sintomi cutanei (46% dei pazienti nel braccio MEPO e 52% nel braccio placebo, rispettivamente), dolori muscolari/articolari (44% e 37%, rispettivamente), interessamento nasale/dei seni nasali (41% e 35% rispettivamente), sintomi addominali (30% e 44% rispettivamente).

L'esito primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti che manifestavano almeno una riacutizzazione⁷.

Sono stati valutati come esiti secondari: il tempo alla prima riacutizzazione; la percentuale di pazienti con riacutizzazione durante le settimane 20-32; il tasso annualizzato di riacutizzazioni e la variazione alla settimana 32 rispetto al basale del grado di spossatezza (autovalutata dal paziente mediante il Brief Fatigue Inventory [BFI] item 3⁸).

Sono stati successivamente pubblicati i risultati dell'estensione in aperto di 20 settimane dello studio in cui tutti i pazienti inclusi sono stati trattati con mepolizumab [Gleich GJ et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021]

Risultati principali:

Ha completato lo studio il 96,3% dei pazienti.

Percentuale di pazienti che ha manifestato almeno una riacutizzazione (esito primario): è stata pari al 28% dei pazienti nel braccio MEPO ed al 56% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -28%, OR 0,28 [95% CI da 0,12 a 0,64]. MEPO è risultato superiore al placebo.

Esiti secondari:

La tabella seguente, tratta dal report dello studio, descrive i risultati relativi ai principali esiti secondari valutati:

Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Time to first flare				
Probability of flare by week 32, % (95% CI)	52.7 (40.1-66.5)	26.3 (16.5-40.3)	0.34 (0.18-0.67)	.002
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Odds ratio (95% CI)	P value (CMH/logistic regression)
Proportion of patients who experienced ≥1 HES flare during weeks 20-32				
Patients who experienced ≥1 HES flare during weeks 20-32 or who withdrew from the study, n (%)	19 (35)	9 (17)	0.33 (0.13-0.85)	.02/.02
Patients who experienced ≥1 HES flare during weeks 20-32, n (%)	17 (31)	7 (13)	—	—
Patients who withdrew from the study, n (%)	2 (4)	2 (4)	—	—
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)	Rate ratio (95% CI)	P value
Annualized rate of HES flares				
Adjusted mean rate of HES flares per year	1.46	0.50	0.34 (0.19-0.63)	<.001
Secondary end point	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)		P value
Change from baseline at week 32 in fatigue severity*				
Median change from baseline	0.32	-0.66	—	.04

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel test; SC, subcutaneous.

*Based on BFI item 3 recorded daily; for each patient, the mean score over the 7 d before baseline and week 32 was analyzed (range 0-10; higher score indicates worse fatigue severity; minimal clinically important difference for patients in HES not determined); patients (7 placebo, 4 mepolizumab) with missing data were included in this analysis with the largest (ie, worst) value observed for any patient.

⁷ La riacutizzazione era definita come peggioramento dei sintomi correlati alla HES che richiedeva uno step up della terapia o ≥ 2 cicli di corticosteroidi orali di salvataggio in cieco.

⁸ Il BFI ha un range di 0-10; punteggio più alto indica una maggiore gravità della spossatezza.

MEPO è risultato superiore al placebo rispetto a tutti gli esiti secondari valutati fatta eccezione per l'astenia autovalutata dai pazienti mediante il questionario BFI, dove le differenze rispetto al basale sono risultate modeste in entrambi i bracci.

Studio di estensione di 20 settimane– risultati principali:

Il tasso annualizzato di ricadute è stato pari a 0,37 nei pazienti in switch da placebo a MEPO e a 0,14 nei pazienti che hanno proseguito la terapia con MEPO.

Commento della CRF: l'efficacia e sicurezza di mepolizumab nel trattamento add on della HES è stata valutata nell'ambito di un RCT di piccole dimensioni che ha arruolato una popolazione eterogenea di pazienti rispetto ai sintomi, alla gravità della malattia ed alla terapia di fondo effettuata. Ciò appare giustificabile, tenuto conto della rarità della patologia.

I risultati ottenuti in termini di riduzione delle riacutizzazioni e controllo dei sintomi sembrano supportare l'utilizzo di MEPO come opzione di seconda linea per il trattamento dei pazienti che rimangono sintomatici nonostante la terapia steroidea. Attualmente non è noto se il trattamento mantenga l'efficacia sul lungo termine; inoltre, va osservato che dallo studio sono stati esclusi i pazienti con manifestazioni d'organo gravi/con malattia di gravità tale da mettere a rischio la vita; pertanto, pur non essendo questa popolazione esplicitamente esclusa sulla base delle indicazioni approvate, non è noto se possa effettivamente trarre un beneficio dalla terapia aggiuntiva con mepolizumab.

2.5. Avatrombopag nel trattamento della trombocitopenia immune

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 avatrombopag al "Trattamento della trombocitopenia immune (ITP) primaria cronica nei pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline)". Avatrombopag è classificato in classe H RR.

La CRF, inoltre chiede che il GReFO definisca il posto in terapia di avatrombopag rispetto al trattamento con i farmaci attualmente disponibili e autorizzati per la stessa indicazione, eltrombopag e romiplostim.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La trombocitopenia immunitaria primaria cronica (persistenza da almeno 12 mesi) è una forma acquisita immunomediata da autoanticorpi che distruggono le piastrine. Prove recenti suggeriscono che nell'ITP si verifica anche una produzione subottimale di piastrine dovuta alla soppressione della funzione dei megacariociti. Negli adulti la malattia ha un esordio tipicamente insidioso (non è preceduta da una malattia virale o di altra natura) e normalmente segue un decorso cronico.

In Europa, nella popolazione adulta l'ITP ha un'incidenza da 1,6 a 3,9 casi ogni 100.000 abitanti all'anno. Tale incidenza cresce con l'avanzare dell'età, colpisce entrambi i sessi tranne che nell'età adulta (30-60 anni), dove la malattia è più diffusa nelle donne.

I segni e i sintomi della malattia variano ampiamente da un paziente all'altro; molti pazienti non presentano sintomi o presentano lividi minimi, mentre altri manifestano gravi emorragie (gastrointestinali, cutanee e delle mucose o emorragie intracraniche). La gravità della trombocitopenia correla in una certa misura, ma non completamente, con il rischio di sanguinamento. I principali fattori di rischio di sanguinamento da considerare nella gestione della ITP sono: età avanzata, stile di vita, assunzione di farmaci concomitanti che possono interferire con la coagulazione e disturbi emorragici congeniti o acquisiti.

L'obiettivo principale della gestione della ITP è ottenere una conta piastrinica che prevenga i sanguinamenti maggiori piuttosto che la normalizzazione della conta piastrinica.

Le principali opzioni terapeutiche di prima linea sono rappresentate da: corticosteroidi, immunoglobuline per via endovenosa. I pazienti che non rispondono o che hanno una recidiva di malattia possono intraprendere una terapia farmacologica di seconda linea o essere sottoposti a splenectomia che tuttavia fornisce un'efficacia a lungo termine in circa il 60% dei casi.

Le terapie farmacologiche di seconda linea includono: desametasone o metilprednisolone ad alte dosi, Ig EV ad alte dosi, alcaloidi della vinca e danazolo, ciclofosfamide, azatioprina e ciclosporina o micofenolato mofetile e l'anticorpo monoclonale anti CD-20, rituximab.

Le più recenti opzioni terapeutiche inserite in PTR, approvate e rimborsate SSN per il trattamento di pazienti con ITP cronica refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline) sono eltrombopag e romiplostim somministrabili per via orale e per via endovenosa, rispettivamente. Questi farmaci appartengono alla classe degli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-a), principale citochina coinvolta nella regolazione della produzione di megacariociti e di piastrine, attraverso una via simile a quella utilizzata dalla TPO endogena. Avatrombopag (AVA) condivide con questi ultimi farmaci il meccanismo d'azione; viene somministrato per via orale ad una dose iniziale di 20 mg con la possibilità di ridurre o di aumentare la dose giornaliera fino ad un massimo di 40 mg/die, per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$; per contenere al massimo il rischio di sanguinamento viene raccomandata l'assunzione della dose più bassa possibile.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'estensione di indicazioni al trattamento della trombocitopenia immune (ITP) primaria cronica nei pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti si è basata sui risultati di un RCT di fase III, in doppio cieco, multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di avatrombopag in *add on* alla terapia standard a confronto con placebo in 49 pazienti (Jurczak W 2018). Secondo i criteri di arruolamento i pazienti dovevano avere una media di 2 conte piastriniche (CP) $<30 \times 10^9/L$ (nessuna CP $>35 \times 10^9/L$), nessun'altra causa evidente di ITP (es. mielofibrosi), aver assunto in passato uno o più fra corticosteroidi, immunoglobuline, azatioprina, danazolo, ciclosporina e/o rituximab, aver risposto alla terapia precedente (CP $>50 \times 10^9/L$), avere un tempo di protrombina/INR compreso fra 80% e 120% del range di normalità, nessun stato ipercoagulativo pregresso e un emocromo normale (tranne che per le piastrine).

I pazienti sono stati randomizzati (1:2) a ricevere placebo (N=17) o avatrombopag (N=32) per via orale inizialmente alla dose di 20 mg/die con possibilità di ridurre di 5 mg/die o aumentare fino ad un massimo di 40 mg/die in base alla risposta (valutazione CP ogni 2 settimane) con l'obiettivo di mantenere la CP $\geq 50 \times 10^9/L$ e $\leq 150 \times 10^9/L$ e ridurre la necessità di somministrare altri trattamenti per ITP. La terapia di fondo era rappresentata principalmente da: corticosteroidi e/o azatioprina, micofenolato di mofetile o danazolo.

I pazienti sono stati stratificati in base a: splenectomia (SI/NO), CP al baseline ($\leq 15 \times 10^9/L$ o da >15 a $<30 \times 10^9/L$) e uso concomitante di farmaci (SI/NO).

L'esito primario di efficacia valutato, dopo 26 settimane di trattamento, era rappresentato dal numero di settimane in cui la CP rimaneva $\geq 50 \times 10^9/L$ senza aver bisogno di "rescue therapy" (dalla visita 3 alla visita 22 inclusa). Come esiti secondari principali sono stati valutati: la percentuale di pazienti che avevano raggiunto una CP $\geq 50 \times 10^9/L$ al giorno 8; la percentuale di pazienti che riducevano l'uso di farmaci concomitanti per ITP.

Principali risultati

Il 92% dei pazienti aveva un'età < 65 anni, il 57% una CP $\leq 15 \times 10^9/L$ e il 41% compresa fra $10-30 \times 10^9/L$, il 33% di loro era stato sottoposto a splenectomia e il 45% faceva uso di farmaci per il trattamento dell'ITP al baseline. L'esito primario è stato raggiunto, poiché il gruppo trattato con avatrombopag ha mantenuto la CP oltre la soglia (CP $\geq 50 \times 10^9/L$) per un numero di settimane (mediano) significativamente più alto rispetto a quanto ottenuto dal gruppo placebo (rispettivamente 12,4 vs 0 settimane). Tale risposta è rimasta stabile per 6 mesi mentre i dati dello studio di estensione mostrano una graduale diminuzione della CP mediana nell'arco delle 104 settimane di durata dello studio stesso, come ad indicare un certo esaurimento del suo effetto sulla trombopoiesi. Questo fenomeno non è stato osservato con altri farmaci della classe TPO-Ra. Per quanto riguarda i principali esiti secondari, in ottava giornata il 66% dei pazienti trattati con AVA vs 0% del gruppo placebo ha raggiunto una CP $>50 \times 10^9/L$; non è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi rispetto al numero di pazienti che sono riusciti a ridurre l'assunzione di farmaci concomitanti per ITP durante le 26 settimane di studio.

Quando l'esito primario è stato valutato sui criteri di stratificazione predefiniti si è osservata una risposta maggiore nel sottogruppo di pazienti non splenectomizzati e nel sottogruppo di pazienti che non assumeva farmaci per ITP al baseline.

Sicurezza.

In considerazione del fatto che per questa indicazione avatrombopag viene assunto per periodi più prolungati rispetto all'indicazione già autorizzata (trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva) EMA ne ha rivalutato il profilo di sicurezza. Non sono emersi nuovi segnali e complessivamente il profilo di rischio del farmaco rimane invariato.

3.1 Aggiornamento del Piano terapeutico web based AIFA per la prescrizione di sacubitril/valsartan

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito l'aggiornamento del Piano terapeutico web based di sacubitril/valsartan, in vigore dal 05.03.2023. AIFA ha aggiornato il Piano terapeutico a seguito della rinegoziazione del farmaco (GU n. 54 del 04.03.2023).

In particolare, l'aggiornamento prevede che:

- siano eleggibili al trattamento pazienti con una frazione di eiezione ventricolare $\leq 40\%$ in coerenza con quanto previsto dai Piani terapeutici web based degli SGLT2 inibitori per l'uso nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico a ridotta frazione di eiezione (in precedenza era 35%);
- non sia più necessario riportare i valori del BNP o del NT-proBNP ai fini della prescrizione;
- la somministrazione della miglior terapia farmacologica tollerata sia avvenuta per almeno 1 mese (in precedenza la durata era di almeno 6 mesi);
- tra le opzioni relative alla terapia effettuata dal paziente siano selezionabili gli SGLT2 inibitori;
- la durata del primo Piano terapeutico sia di 6 mesi, mentre i Piani terapeutici successivi potranno avere una durata di 6 o 12 mesi sulla base di quanto lo specialista riterrà più opportuno.

3.2. Anakinra e tocilizumab per il trattamento del COVID-19

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle estensioni di indicazione di anakinra e tocilizumab. Per tali farmaci, utilizzati nell'ambito di una autorizzazione straordinaria per l'emergenza COVID-19, sono state autorizzate a carico del SSN le seguenti estensioni di indicazioni:

- anakinra: "trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, in ossigenoterapia e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con una concentrazione plasmatica del recettore solubile dell'attivatore del plasminogeno dell'urochinasi (suPAR) $\geq 6ng/ml$ ". Il farmaco è classificato in classe H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, pediatra, immunologo e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19) e la prescrizione deve avvenire attraverso la Scheda di prescrizione cartacea AIFA per anakinra nel trattamento della malattia da Coronavirus-19 (COVID-19);
- tocilizumab: "trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica". Il farmaco è classificato in classe H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19). La CRF ha elaborato a partire dal template AIFA una Scheda cartacea per la prescrizione al fine di specificare che sulla base delle prove di efficacia disponibili in tale setting di pazienti è raccomandabile che la terapia con tocilizumab avvenga in add on ad un corticosteroide.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 16 maggio 2023