



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

**COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO**  
**Verbale riunione del giorno 14 aprile 2022 ore 14:30 – 18:40**

**Presenze CRF:**

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

La Dott.ssa Silvia Chiesa ha partecipato fino alle 16.30, il Dott. Carlo Descovich fino alle 16.15, la Dott.ssa Barbara Gavioli fino alle 17.15 a causa di impegni istituzionali concomitanti.

Il Dott. Giorgio Mazzi ha partecipato fino alle ore 17.00 ed il Prof. Fabrizio Luppi fino alle 17.50; il Dott. Giovanni Pinelli ha partecipato fino alle ore 17.07 ed il Dott. Davide Tassinari fino alle 18.00.

**Presenze Segreteria Scientifica:**

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

**1.1. Approvazione del verbale della riunione del 17 febbraio 2022**

Si concorda di approvare il verbale via mail.

**1.2. Presentazione del Documento di indirizzo regionale su Tafamidis nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato il "Documento di indirizzo. Tafamidis nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)" elaborato dal Gruppo di lavoro regionale riunito ad hoc al fine di definire il posto in terapia del farmaco. Il Documento entra a far parte integrante del PTR.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF ha valutato tafamidis 61 mg per l'uso nel trattamento della ATTR-CM nella riunione del 18 novembre 2021.

Nell'inserire il farmaco in PTR, la CRF ha definito i requisiti necessari per l'individuazione dei Centri da abilitare alla sua prescrizione:

- presenza di un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento dell'amiloidosi cardiaca;
- possibilità di eseguire presso l'ospedale a cui appartiene il centro:
  - esame di imaging cardiaco: ecocardiografia di qualità adeguata, risonanza magnetica cardiaca;
  - scintigrafia miocardica (captazione miocardica del tracciante  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP /DPD/HMDP con score elevato);
- presenza o collegamento con un laboratorio di riferimento accreditato per la conferma della diagnosi attraverso l'indagine genetica;
- presenza di un percorso aziendale formalizzato che coinvolga un gruppo multidisciplinare che comprenda le competenze diagnostiche (ad esempio: Medico nucleare e Radiologo) e terapeutiche (Cardiologo e Neurologo), ai fini di assicurare la diagnosi, la certificazione di malattia rara, la presa in carico complessiva dei pazienti ed il loro follow up.

Inoltre, ai fini di definire criteri omogenei di accesso al trattamento ha ritenuto utile riunire un Gruppo di lavoro costituito dai rappresentanti dei Centri individuati per la diagnosi e follow up della ATTR-CM e per la prescrizione del farmaco.

Il Gruppo di Lavoro, tenuto conto:

- dei risultati dello studio registrativo e delle criticità rilevate nello studio stesso
- delle indicazioni autorizzate da EMA
- delle decisioni di AIFA sulla rimborsabilità e sulle limitazioni prescrittive definite dal registro
- dei risultati del censimento dei pazienti teoricamente candidati al trattamento con tafamidis residenti/domiciliati nella Regione Emilia-Romagna appena effettuato ha prodotto il documento regionale “Documento di indirizzo. Tafamidis nel trattamento dell’amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)” e formulato la seguente raccomandazione:

“la scelta di iniziare il trattamento con tafamidis compresse da 61 mg dovrà essere fatta caso per caso sulla base:

- di una valutazione etiologica e clinica globale;
- considerando vincolanti tutti i criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo che hanno determinato il risultato clinico osservato.
- oltre ai criteri di eleggibilità presenti nel registro AIFA dovranno essere applicati anche:
  - il 6-minute walk test >100 m
  - la concentrazione di NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL rilevata negli ultimi due mesi  
Ove non sia possibile dosare NT-proBNP, viene proposto di considerare la concentrazione corrispondente di BNP. Rispetto alla definizione del valore di cut off corrispondente si propone una concentrazione di BNP  $\geq 150$  pg/mL, in accordo con lo studio PARADIGM-HF
  - il VFG > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
  - il BMI modificato  $\geq 600$  kg/m<sup>2</sup>g/L
  - la presenza di un’anamnesi positiva per un pregresso episodio di scompenso cardiaco per i pazienti in NYHA I.

e tenendo in considerazione anche i seguenti elementi:

- l’età media dei pazienti arruolati nello studio registrativo (74,5  $\pm$  7,2 anni);
- la consapevolezza che l’effetto del farmaco sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità CV inizia a manifestarsi attorno ai 18 mesi dall’inizio del trattamento.

Il Gruppo di lavoro ha inoltre stabilito che i pazienti selezionati in base ai criteri elencati dovranno essere inviati ai Centri per la certificazione e la prescrizione del farmaco”.

La CRF ha ritenuto che tale indicazione debba essere inserita nel Documento di indirizzo con la seguente formulazione “I pazienti da inviare al Centro di riferimento per la certificazione di amiloidosi cardiaca e per la prescrizione di tafamidis 61 mg dovranno essere selezionati sulla base dei criteri sopra elencati”.

### **1.3. Aggiornamento del Documento di indirizzo regionale sul COVID-19**

La CRF viene informata che è in corso l’aggiornamento del “Documento di indirizzo. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi”, al fine di tenere conto dei dati attuali rispetto all’andamento della pandemia ed alle varianti circolanti di SARS-Cov2. Obiettivo dell’aggiornamento è, inoltre, quello di definire le modalità organizzative per la gestione della profilassi pre-esposizione (PrEP) con l’associazione di anticorpi monoclonali tixagevimab/cilgavimab, alla luce della recente disponibilità per l’uso clinico e dei criteri di eleggibilità alla PrEP definiti da AIFA.

### **2.1 GReFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti oncologici in valutazione**

#### **TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO, CASTRAZIONE RESISTENTE- 2° STEP DI TRATTAMENTO- BRCA 1/2 MUTATO**

##### **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 olaparib “in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della

nuova indicazione di olaparib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

**Trattamento:** olaparib

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale, **olaparib deve essere utilizzato**”.

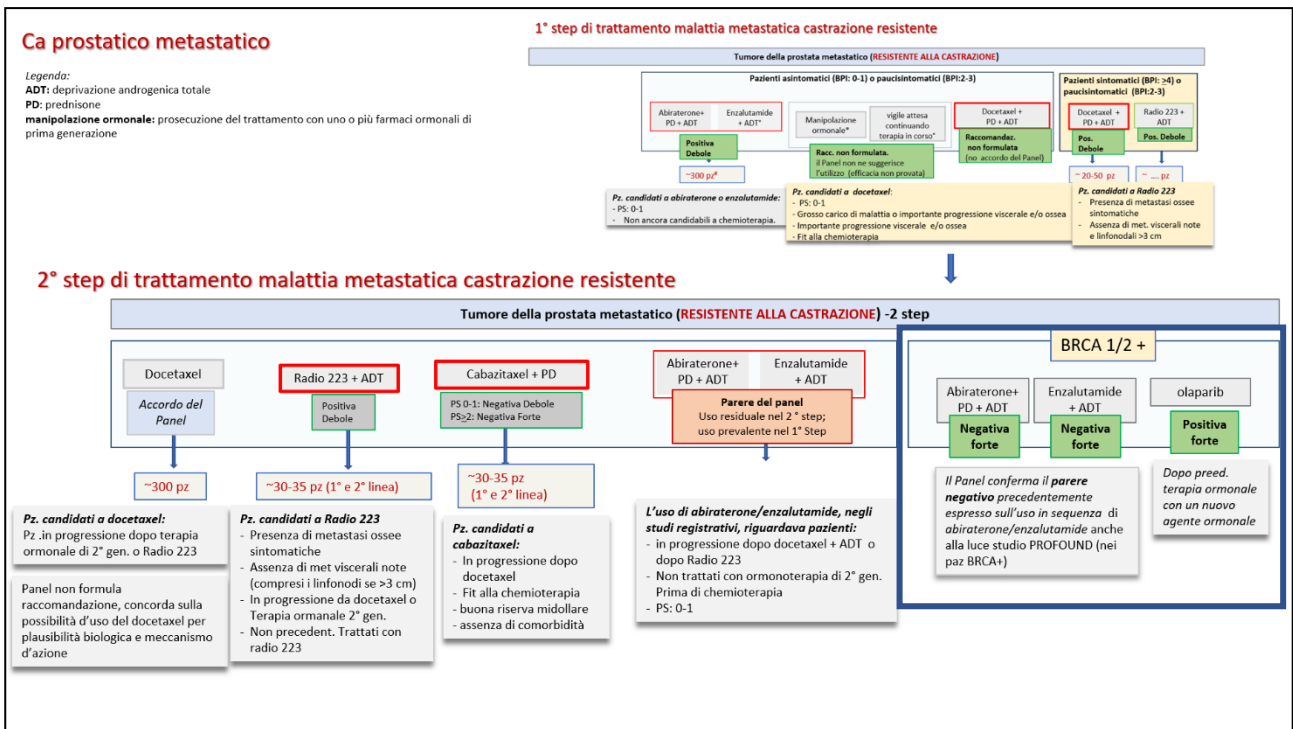
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** nuovo agente ormonale, abiraterone o enzalutamide

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale, **abiraterone o enzalutamide, NON devono essere utilizzati**”.

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

**Figura 1.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione, focus sul setting di pazienti con mutazioni nei geni BRCA1/2 in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale (cornice blu)



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

## TUMORE DELL'ESOFAGO AVANZATO/NON RESECABILE, ISTOTIPO SQUAMOSO, 2° LINEA DI TERAPIA

### DECISIONE DELLA CRF

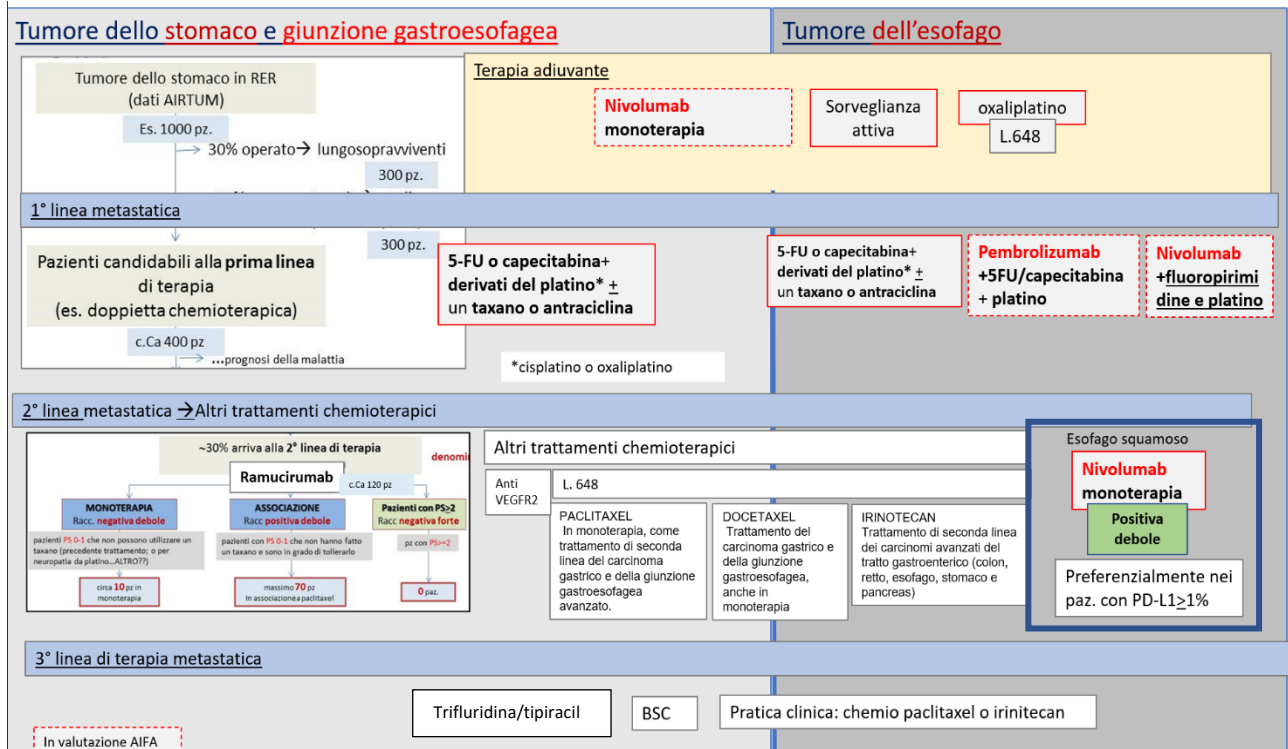
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di nivolumab “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma dell'esofago istotipo squamoso, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino” ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

**Trattamento:** nivolumab

**Raccomandazione:** “Nei pazienti con tumore dell’esofago, istotipo squamoso, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino, **nivolumab 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 2.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei tumori gastroesofagei. Focus nel tumore dell’esofago avanzato/non resecabile, istotipo squamoso, 2° Linea di terapia (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento.  
Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA.

## TUMORE GASTRICO METASTATICO INCLUSO ADENOCARCINOMA DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA DOPO 2 REGIMI PER MALATTIA AVANZATA

### DECISIONE DELLA CRF

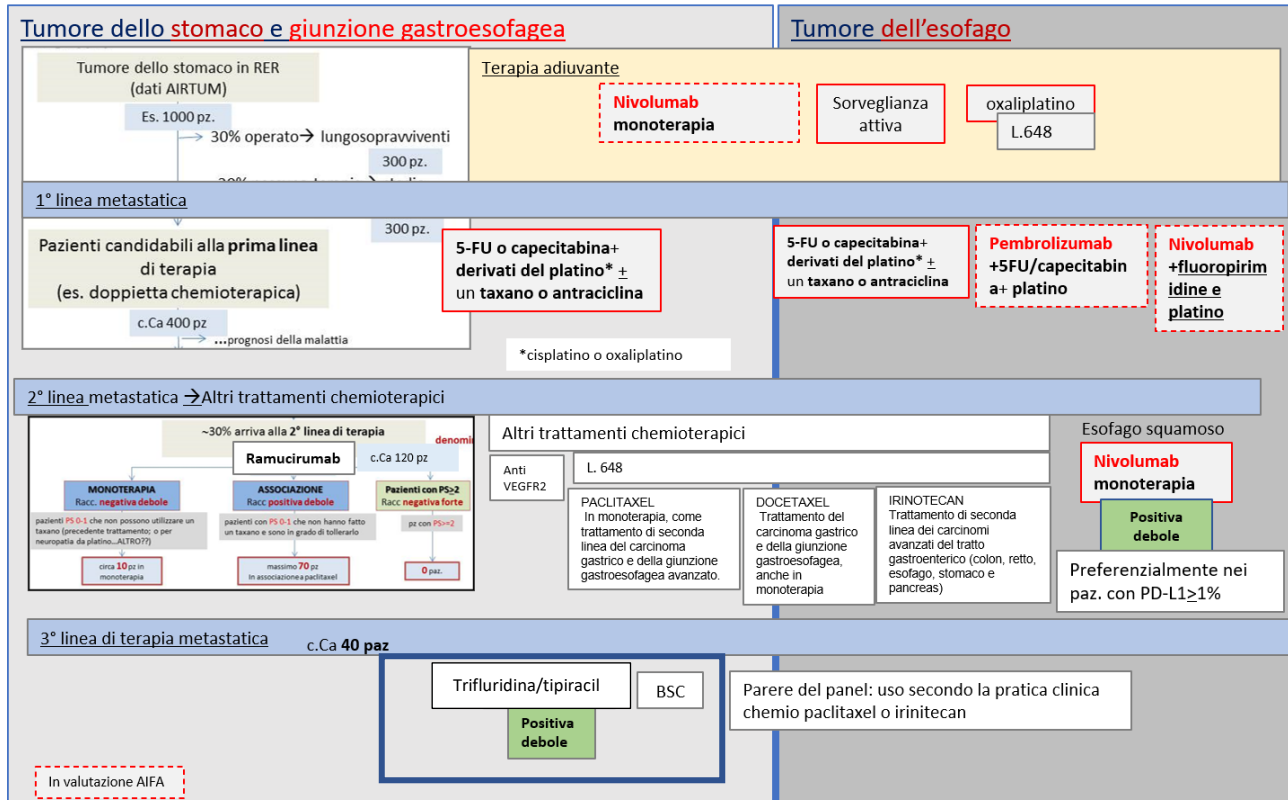
La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione rimborsata di “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma gastrico metastatico incluso adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che sono stati precedentemente trattati con almeno due precedenti regimi di trattamento sistemico per malattia avanzata” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GREFO, come di seguito riportato.

**Trattamento:** trifluridina/tipiracil

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con carcinoma gastrico metastatico incluso l’adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che sono stati precedentemente trattati con almeno due precedenti regimi di trattamento sistemico per malattia avanzata, **trifluridina/tipiracil 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 3.**Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei tumori gastroesofagei. Focus nel tumore gastrico metastatico incluso adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea dopo 2 precedenti regimi per malattia avanzata



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. Bordo tratteggiato: farmaci in corso di negoziazione AIFA.

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

### MIELOMA MULTIPLO DI NUOVA DIAGNOSI IN PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI

#### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione rimborsata di daratumumab "in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali" ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della nuova indicazione ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

**Trattamento:** daratumumab+ bortezomib+talidomide+desametasone (Dara- VTD)

**Raccomandazione:** "Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, daratumumab in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone **deve essere utilizzato**".

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

**Trattamento:** bortezomib +talidomide+desametasone (VTD)

**Raccomandazione:** "Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali l'associazione di bortezomib, talidomide e desametasone **non deve/non dovrebbe essere utilizzata**".

Raccomandazione **NEGATIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

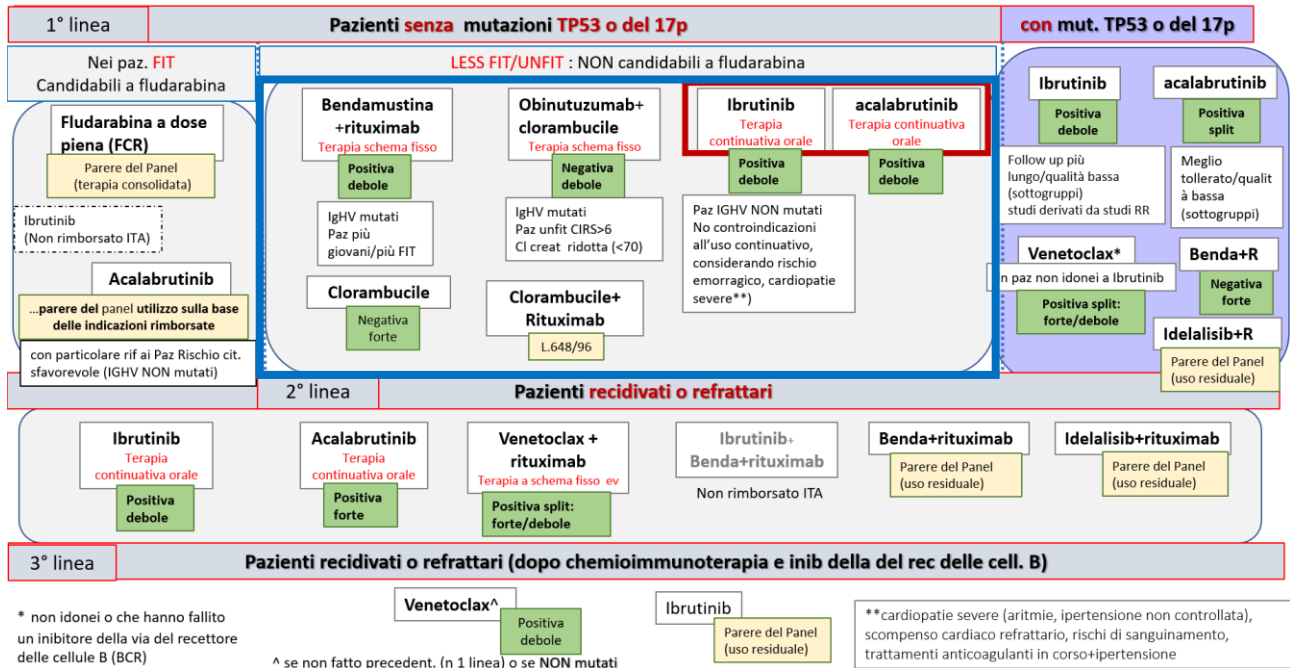


**Accordo del Panel**

Poiché ai due farmaci inibitori della tirosin chinasi di Bruton, ibrutinib e acalabrutinib, per il trattamento di prima linea della leucemia linfocitica cronica (setting di pazienti NON candidabili a fludarabina, LESS FIT/UNFIT) 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.

**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)

**Leucemia Linfatica cronica**



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

**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 **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** ibrutinib

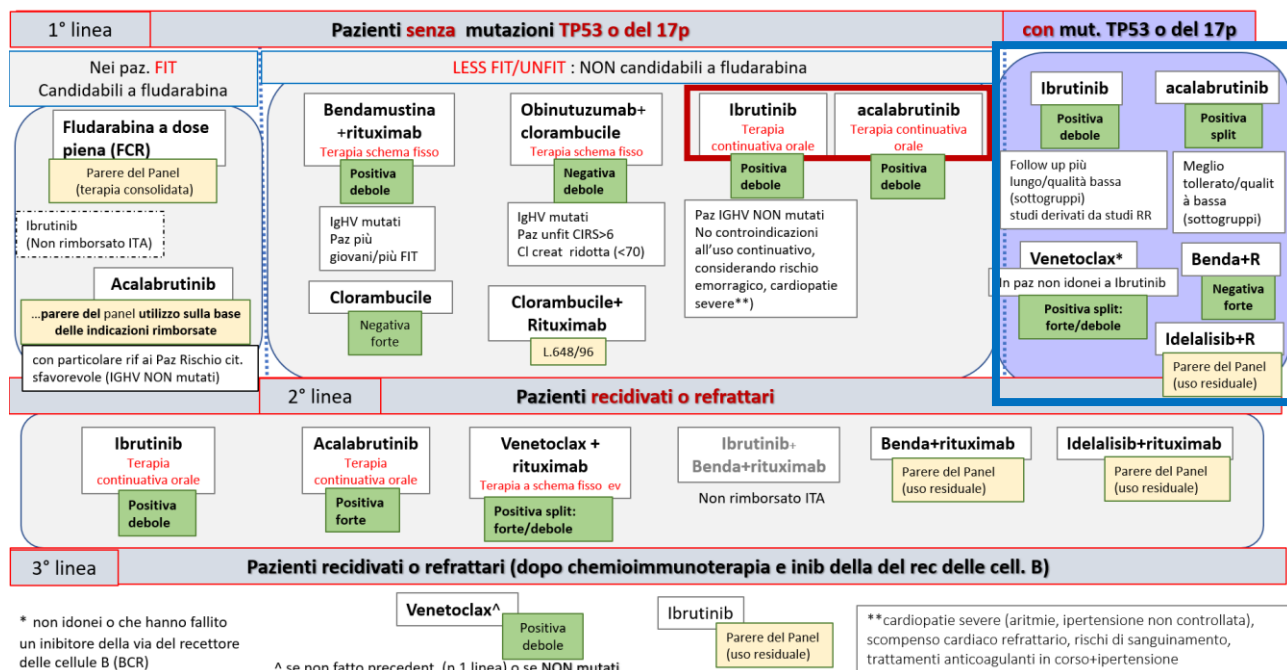
**Raccomandazione:**

“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**.

Figura 6. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Setting 2: 1°linea di terapia, in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p

### Leucemia Linfatica cronica



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

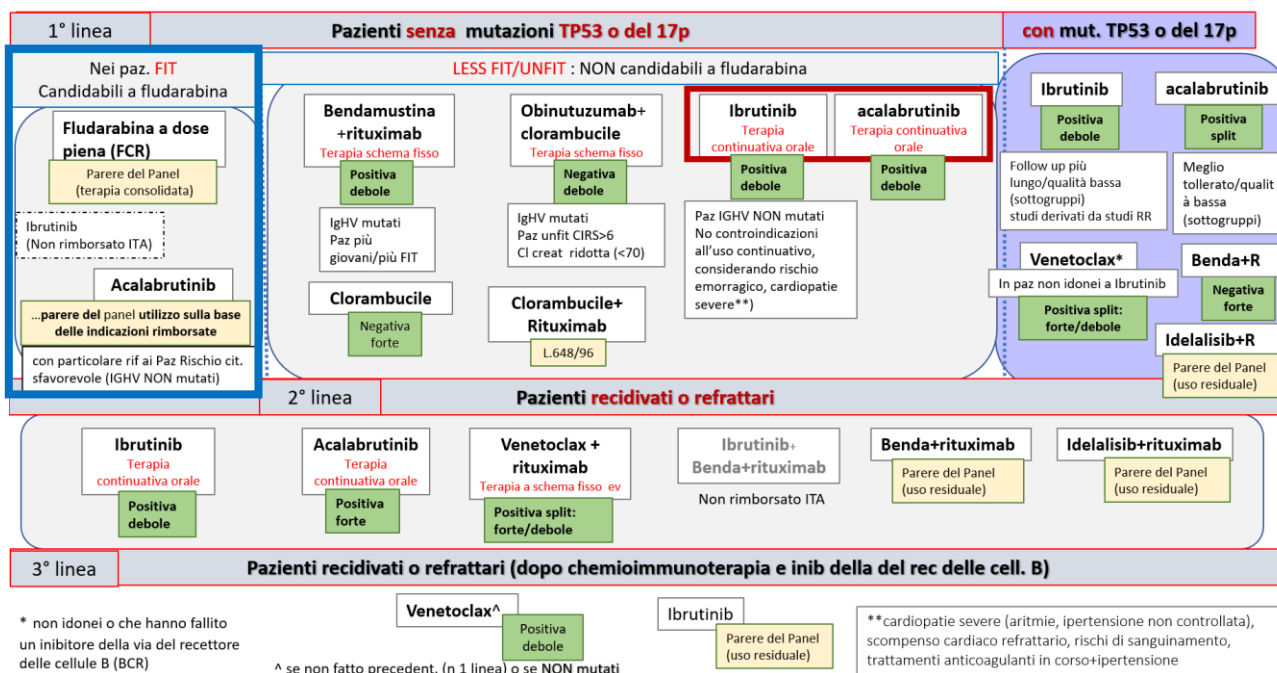
### Setting 3: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia - paz FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina)

#### Parere del Panel su acalabrutinib

In attesa dell'aggiornamento da parte di AIFA dei criteri di eleggibilità al trattamento con ibrutinib, il panel nello scenario di pazienti FIT, candidabili a terapie a base di fludarabina, non esprime una formale raccomandazione sugli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton. L'utilizzo di acalabrutinib potrà avvenire in accordo alle indicazioni rimborsate e in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

Figura 7. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Setting 3: 1°linea di terapia, pazienti FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina)

### Leucemia Linfatica cronica



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



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

**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)”.

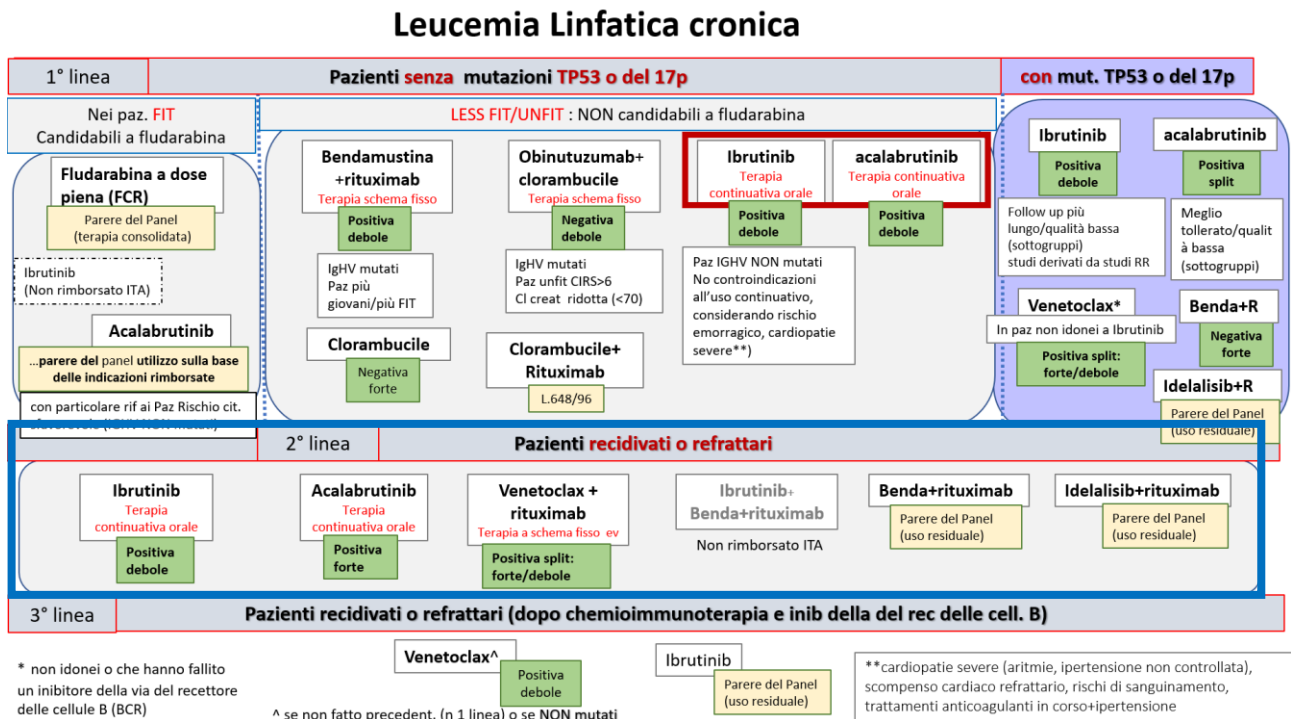
Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**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+rituximab** possa essere considerato residuale.

**Figura 8.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica - Setting 4: Leucemia linfatica cronica (LLC) -2° Linea di terapia



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

## 2.2. Fidaxomicina: rivalutazione del parere CRF di novembre 2013

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha deciso di mantenere l'argomento in valutazione nell'attesa di approfondire ulteriormente i dati disponibili a supporto dell'uso di fidaxomicina nel trattamento delle CDI.

### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Fidaxomicina è un antibiotico macrociclico somministrabile per via orale, approvato e rimborsato dal 2013 per il trattamento della diarrea da *C. difficile* nell'adulto.

La CRF ha valutato l'antibiotico nella riunione di novembre 2013 esprimendo parere non favorevole al suo inserimento in PTR con le seguenti motivazioni:

*“La CRF dopo aver valutato gli studi registrativi ed individuato le criticità ..... anche in considerazione del fatto che:*

- *i criteri di utilizzo definiti dalla scheda di monitoraggio AIFA:*
  - o *uso elettivo in corso del primo episodio in pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di 1° scelta (vancomicina o metronidazolo) oppure*
  - o *in pazienti ad alto rischio di recidiva (es. pazienti immunocompromessi o con altre gravi patologie concomitanti),*
  - o *trattamento delle CDI ricorrenti**non rappresentano le popolazioni studiate e quindi non consentono di trattare i pazienti di gravità lieve moderata e a basso rischio di recidive che hanno dimostrato vantaggi negli studi*
- *le LG, i documenti di HTA e le autorità regolatorie dei vari paesi dopo aver analizzato gli studi disponibili hanno assunto posizioni discordanti rispetto al ruolo in terapia di questo farmaco auspicando studi ulteriori per valutarne efficacia e sicurezza.*

*esprime parere non favorevole all'inserimento di fidaxomicina in PTR finchè non saranno disponibili ulteriori studi che consentano di definirne l'efficacia e sicurezza nelle categorie di pazienti che dal punto di vista teorico potrebbero maggiormente beneficiare della disponibilità di un nuovo farmaco”.*

Specialisti infettivologi delle Aziende sanitarie della Regione hanno chiesto di rivalutare il parere espresso a novembre 2013, alla luce degli aggiornamenti più recenti delle principali Linee Guida delle Società scientifiche IDSA ed ESCMID sulla gestione delle infezioni da *C. difficile* negli adulti che collocano fidaxomicina come prima scelta nel trattamento sia di un episodio iniziale di diarrea da *C. difficile* che della prima recidiva.

Le prove di efficacia e sicurezza a supporto delle raccomandazioni contenute nelle LG derivano da:

- *due RCT di non inferiorità che hanno confrontato fidaxomicina alla posologia di 200 mg BID vs vancomicina alla posologia di 125 mg ogni 6 ore per 10 giorni [Louie TJ et al. NEJM 2011; Cornely OA et al. Lancet Infect Dis 2012]. I due studi hanno dimostrato la non inferiorità di fidaxomicina vs vancomicina (entrambe somministrate secondo posologia standard) in termini di percentuali di guarigioni cliniche mentre si è associata ad un tasso significativamente inferiore di recidive a 30 giorni (recidive precoci). In particolare, la riduzione osservata è imputabile ad una minor frequenza di recidive nelle prime 2 settimane dal termine del trattamento, mentre la differenza non era statisticamente significativa tra la settimana 2 e la settimana 4;*

Si tratta degli studi registrativi già considerati al momento della prima valutazione del farmaco da parte della CRF e rispetto ai quali la Commissione aveva espresso le seguenti considerazioni:

*“Gli studi registrativi presentano alcuni limiti che rendono incerta la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica, in particolare:*

- *dagli studi sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto più di una infezione da CD nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. Inoltre, per la maggior parte dei pazienti arruolati (85% circa) si trattava del primo episodio infettivo e l'infezione era non grave. Si tratta di situazioni in cui le principali LG sul trattamento della infezione da *C. difficile* sono concordi nel raccomandare metronidazolo come farmaco di 1° scelta, entrambi gli studi invece hanno utilizzato come confronto la vancomicina;*
- *i pazienti con patologie croniche intestinali (es. malattia di Crohn) sono stati esclusi dagli studi. Pertanto, non è noto quale sia il profilo di efficacia e di sicurezza in questa categoria di pazienti in cui, almeno teoricamente, vi è la possibilità di un maggior assorbimento sistemico del farmaco.*

*Rispetto ai risultati degli studi registrativi si possono fare le seguenti ulteriori osservazioni:*

- *è noto che la terapia concomitante con antibiotici sistemici allunga i tempi di guarigione della CDI e ne aumenta il rischio di recidive; per tale motivo tutte le LG concordano nel raccomandarne quando*

possibile l'interruzione del trattamento antibiotico. Se si analizzano i risultati degli studi nei sottogruppi predeterminati si può osservare che l'uso di fidaxomicina non ha comportato differenze in termini di frequenza delle recidive rispetto a vancomicina nel sottogruppo di pazienti che assumeva in concomitanza antibiotici sistemici. Pertanto, in tale popolazione l'uso di fidaxomicina non sembra comportare vantaggi rispetto a vancomicina;

- in base ai risultati della analisi per sottogruppi, in entrambi gli studi regitrativi fidaxomicina non ha dimostrato vantaggi in termini di recidive anche nei pazienti con le forme più gravi di CDI, sostenute dal ceppo ipervirulento BI/027;
  - nell'analisi per sottogruppi e considerando entrambi gli studi la frequenza di recidive a 28 gg è risultata significativamente minore con fidaxomicina solo nei seguenti sottogruppi:
    - nei pazienti che non avevano avuto un precedente episodio di CDI nei 3 mesi precedenti l'arruolamento,
    - nei pazienti non infetti con il ceppo BI/027";
- un RCT di non inferiorità che ha confrontato fidaxomicina alla posologia di 200 mg BID vs vancomicina alla posologia di 125 mg ogni 6 ore per 10 giorni, condotto esclusivamente in pazienti giapponesi [Mikamo H et al. J Infect Dis 2018];
  - un RCT di superiorità in aperto, che ha confrontato un regime esteso pulsato di fidaxomicina (200 mg BID per 5 giorni, poi 200 mg al giorno, a giorni alterni nei giorni 7-25) con un regime standard di vancomicina (100 mg x4volte/die per 10 giorni) [Studio EXTEND, Guery B et al. Lancet Infect Dis 2018]. Lo studio ha valutato una posologia di fidaxomicina non autorizzata.
  - Nei commenti alle raccomandazioni sull'uso di fidaxomicina contenute nelle LG IDSA si fa riferimento ai risultati della pooled analysis degli studi sopra considerati dalla quale emergerebbe una differenza statisticamente significativa a favore di fidaxomicina vs vancomicina in termini di risposta sostenuta al trattamento nelle 4 settimane successive al suo termine, mentre non vi sarebbero differenze statisticamente significative né in termini di tasso di guarigione né di mortalità.

Sulla base di tali risultati, il Panel estensore della linea guida IDSA ed ESCMID ha considerato che il beneficio in termini di risposta sostenuta possa essere clinicamente importante soprattutto nei pazienti a maggior rischio di recidiva di CDI, anche se non sono disponibili RCT prospettici che abbiano valutato l'efficacia di fidaxomicina in questa popolazione.

Considerati i limiti metodologici degli studi sopra elencati ed in particolare le criticità rispetto alla trasferibilità dei risultati alla pratica clinica per popolazione arruolata o per schemi posologici utilizzati, la CRF ha ritenuto, di approfondire ulteriormente i dati disponibili a supporto dell'uso clinico di fidaxomicina, anche attraverso un confronto con i clinici al fine di esprimere un parere definitivo rispetto all'inserimento del farmaco in PTR.

### **2.3. Nintedanib nel trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per nintedanib 150 mg per somministrazione orale, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazione ***“negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo”*** 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.

Per questa indicazione nintedanib 150 mg è rimborsato dal SSN in classe H Ricetta Non Ripetibile Limitativa (RNRL) con prescrizione da parte di Centri ospedalieri (pneumologi, reumatologi, immunologi, internisti) individuati dalle Regioni e compilazione del registro AIFA web-based (GU n. 64 del 17 marzo 2022).

Si segnala che nintedanib è inoltre autorizzato da EMA per le seguenti indicazioni:

- ***“negli adulti per il trattamento di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF)”*** e rimborsato SSN in classe H RNRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri (pneumologi) individuati dalle Regioni e compilazione del registro AIFA web-based F (GU n. 81 del 7 aprile 2016) e inserito nel Prontuario terapeutico Regionale.
- ***“negli adulti per il trattamento di pazienti con malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD).”*** Questa indicazione NON è rimborsata dal SSN (GU n.125 del 17 maggio 2021).

## **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le malattie interstiziali del polmone (*Interstitial Lung Diseases* - ILDs), sono un gruppo eterogeneo a cui appartengono numerose malattie che condividono aspetti clinici e radiografici simili. Fra queste malattie è classificata anche la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), che tuttavia costituisce una esigua minoranza delle ILD e per la quale il trattamento con nintedanib è rimborsato dal SSN dal 2016. Le ILD sono caratterizzate primariamente da infiammazione e/o fibrosi dell'interstizio polmonare che in un sottogruppo di pazienti (circa il 30%) progredisce (PF-ILD) determinando un peggioramento dei sintomi respiratori, un declino della funzionalità polmonare nonostante la terapia con immunosoppressori e prognosi peggiore.

Nintedanib è un inibitore di alcuni recettori per la tirosinchinasi. Questi enzimi e la cascata di segnalatori intracellulari da loro indotti sono coinvolti nella patogenesi del rimodellamento del tessuto fibrotico polmonare.

Finora i trattamenti di riferimento delle forme di ILD ad evoluzione fibrotica erano rappresentati da farmaci (usualmente steroidi ed immunosoppressori) utilizzati off-label o autorizzati tramite la legge 648/96.

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

L'unico studio disponibile è quello registrativo (INBUILD Study- Flaherty KR et al. N Engl J Med 2019); è un RCT di fase 3 multicentrico in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di nintedanib (NIN) in pazienti adulti con ILD fibrosante progressiva.

Lo studio ha arruolato 663 pazienti randomizzati a 2 gruppi (1:1) a ricevere:

- NIN 150 mg per via orale due volte al giorno (N=332 pazienti)
- Placebo per via orale due volte al giorno (N=331 pazienti).

I principali criteri di inclusione erano: età  $\geq$  18 anni, diagnosi di interstiziopatia polmonare che, nonostante il trattamento con farmaci non approvati nella pratica clinica per tale indicazione (off-label), presentavano, entro 24 mesi dallo screening (visita 1) almeno uno dei seguenti criteri:

- a. una riduzione relativa dell'FVC  $\geq$  10% del valore predetto oppure
- b. una riduzione relativa dell'FVC  $\geq$  5 e  $<$  10% del valore predetto associato ad un peggioramento dei sintomi respiratori oppure ad un incremento dell'interessamento polmonare alla HRCT oppure
- c. un peggioramento dei sintomi respiratori ed un incremento dell'interessamento polmonare alla HRCT;

Inoltre i pazienti dovevano presentare un FVC  $\geq$  45% del valore predetto, una DLCO fra 30-79% del valore predetto (corretto per l'Hb) e una malattia fibrosante alla HRCT (entro 12 mesi dalla visita 1) definita come: anomalie reticolari associate a bronchiectasie da trazione con o senza aspetto del polmone a "nido d'ape" ed estensione  $>$  10%; per i pazienti con malattia del tessuto connettivo (CTD), questa doveva essere stabile (stabilità definita come nessuna modifica o sospensione della terapia in corso da almeno 6 mesi al momento dello screening).

Principali criteri di esclusione:

- insufficienza renale cronica grave (VFG  $<$  30 ml/min),
- cirrosi epatica con segni di insufficienza funzionale (Child B o C),
- diagnosi di IPF secondo le Linee-guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011
- FEV1/FVC  $<$  0,7 (pre-broncodilatatore);
- ipertensione polmonare,
- ipertensione arteriosa sistemica mal controllata,
- malattie cardiovascolari;
- INR  $>$  2; aPTT ratio  $>$  1,5 ULN
- associazione con pirfenidone
- gravidanza

Nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione non era consentito il trattamento con azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetile, tacrolimus, glucocorticoidi orali  $>$  20 mg/die o la combinazione di glucocorticoidi orali, azatioprina e N-acetilcisteina. Il trattamento con ciclofosfamide non era consentito nelle 8 settimane precedenti la randomizzazione; quello con rituximab nei 6 mesi precedenti la randomizzazione.

In caso di un peggioramento clinicamente rilevante era possibile iniziare una terapia di associazione con i farmaci sopra riportati dopo i primi 6 mesi dello studio (visita 7) a giudizio dello sperimentatore.

I pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione in base al pattern fibrotico (UIP e non-UIP) alla HRCT, tramite la valutazione da parte dei revisori centrali dei seguenti criteri:

- A. aspetto del polmone a “nido di ape” con predominanza alle basi ed in periferia;
- B. opacità reticolari ASSOCIATE a bronchiectasie da trazione, con predominanza alle basi ed in periferia;
- C. ASSENZA di aspetti atipici, in particolare: noduli e consolidazioni. Opacità “ground glass”, se presenti, con estensione inferiore alle opacità a pattern reticolare.

I pazienti che soddisfacevano i criteri A, B e C, oppure i criteri A e C o i criteri B e C, sono stati indicati come pazienti con pattern fibrotico UIP; gli altri come pazienti a diverso pattern fibrotico all’HRCT.

#### Esiti valutati

Esito primario: tasso annuale di decremento di FVC (espresso in ml) dopo 52 settimane di trattamento.

Esiti secondari (principali) alla 52° settimana:

- Δ assoluta K-BILD totale rispetto al basale
- tempo alla prima riacutizzazione o tempo alla morte
- tempo alla morte per cause respiratorie o tempo alla progressione (definita come decremento della FVC ≥10%) o morte)
- % di pz con decremento della FVC ≥ 10%
- % di pz con decremento della FVC ≥ 5%
- Δ assoluto rispetto al basale degli items di dispnea e di tosse del Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF).

#### Risultati.

Le caratteristiche demografiche e cliniche al baseline erano simili fra i due gruppi di pazienti: circa il 54% di loro era maschio, l’età media era di 66 anni (+ 9,8) e il 61% della popolazione aveva almeno 65 anni di età (quasi il 70% della popolazione con pattern UIP); circa la metà dei soggetti arruolati non aveva mai fumato. Rispetto alla diagnosi, un quarto dei pazienti presentava una polmonite da ipersensibilità e ILD autoimmuni, quasi un quinto una polmonite interstiziale idiopatica non specifica e polmonite interstiziale idiopatica non classificabile e i rimanenti presentavano altre tipologie di ILD.

Nello specifico si riportano di seguito i raggruppamenti per diagnosi ILD nella popolazione arruolata

**Tab. 1 distribuzione delle diverse etiopatogenesi dei casi di ILD nei due gruppi studiati.**

	<b>Nintedanib n = 332 n. (%)</b>	<b>Placebo n = 331 n. (%)</b>
Polmonite da ipersensibilità	84 (25,3)	89 (26,9)
ILD di origine autoimmune	82 (24,7)	88 (26,6)
ILD associata all’AR	42 (12,7)	47 (14,2)
ILD associata alla sclerosi sistemica	23 (6,9)	16 (4,8)
ILD associata a patologie del tessuto connettivo	7 (2,1)	12 (3,6)
ILD associata ad altre patologie autoimmuni	10 (3,0)	13 (3,9)
Polmonite interstiziale aspecifica idiopatica	64 (19,3)	61 (18,4)
Polmonite interstiziale idiopatica non classificabile	64 (19,3)	50 (18,4)
Altre ILD*	38 (11,4)	43 (13,0)
* include sarcoidosi, HILD legate ad esposizione ecc.		

*Da: Flaherty KR, et al. NEJM 2019-Tab S2*

Il tempo medio dalla diagnosi radiologica di ILD era di 3,77 anni e nella metà dei pazienti era inferiore o uguale ai 3 anni; circa la metà dei pazienti aveva avuto un calo clinicamente rilevante della % relativa di FVC predetta (≥10%) entro 24 mesi dallo screening; il 33%-29% aveva una riduzione relativa dell’FVC predetta ≥5% e <10% associata ad un peggioramento dei sintomi respiratori o ad un incremento dell’interessamento polmonare alla HRCT, mentre il 18% dei pazienti riportava un peggioramento dei sintomi respiratori ed un incremento dell’interessamento polmonare alla HRCT. La FVC rispetto al teorico era pari al 69% e la DLco media era del 46%.

Esito primario: nintedanib ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo il decremento della FVC rispetto a placebo [differenza assoluta pari a 107 ml/anno (IC95% 65,4-148,5)]; il decremento della FVC osservato dopo 52 settimane è stato di -80,8 ml per il gruppo nintedanib rispetto a quello osservato nel gruppo di controllo pari a -187,8 ml. La superiorità di nintedanib rispetto al placebo è stata dimostrata

indipendentemente dalla presenza di un pattern UIP con una tendenza ad una maggior efficacia nel sottogruppo UIP senza raggiungere la significatività statistica [differenza NIN vs P= 127,8 ml/anno (IC95% 74,3-181,2)] rispetto al gruppo non UIP [differenza NIN vs P=75,4 ml/anno (IC95% 9,5-141,4)].

Riguardo agli esiti secondari valutati dallo studio, non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa fra NIN e placebo, inclusa l'analisi della mortalità per tutte le cause o per eventi avversi fatali effettuata sia nella popolazione overall che nel sottogruppo di soggetti con pattern UIP.

#### **Sicurezza.**

Il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello osservato nei precedenti studi di nintedanib sulla fibrosi polmonare idiopatica e sulla ILD associata alla sclerodermia. Non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti tra il gruppo in trattamento attivo e quello in placebo per quanto riguarda il numero totale di eventi avversi (EA) ed eventi avversi gravi (EAS). Nel gruppo trattato con nintedanib è stata documentata una maggiore prevalenza rispetto al placebo di diarrea (66,9% vs 23,9%), nausea (28,9% vs 9,4%), vomito (18,4% vs 5,1%), aumento delle GPT (13% vs 3,6%). Infine, è risultata essere statisticamente significativa anche la % dei pz trattati che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di EA (19,6% vs 10,3% del placebo) e che hanno dovuto ridurre stabilmente la posologia a causa di EA (33,1% vs 4,2%).

#### **2.4. Lumasiran nel trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1)**

##### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di lumasiran in PTR per l'indicazione "*Tattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età*". Per questa indicazione il farmaco è classificato in classe H RRL ed AIFA gli ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica piena; la prescrizione da parte dei Centri esperti per il trattamento di questa malattia rara deve avvenire attraverso la compilazione del registro AIFA web-based che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN.

##### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

L'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) è una malattia genetica rara del metabolismo, autosomica recessiva, progressiva e potenzialmente pericolosa per la vita. La mutazione è del gene (AGXT) che codifica per l'enzima AGT (Alanina-gliossilato aminotransferasi) che trasforma il gliossilato in glicina. Questa mutazione determina un accumulo di gliossilato che viene quindi convertito in ossalato; a livello epatico l'ossalato si combina con il calcio a formare un sale insolubile che provoca la formazione di cristalli a livello renale che determinano urolitiasi, nefrocalcinosi, insufficienza renale fino alla malattia renale terminale. Quando l'ossalato plasmatico supera la soglia di sovrasaturazione si deposita in altri tessuti, tra cui la retina, il miocardio, le pareti dei vasi, la pelle, le ossa e il sistema nervoso centrale. Ciò porta alle manifestazioni non renali della malattia (ossalasi sistemica). Sono stati identificati altri due tipi di iperossaluria primaria (PH2 e PH3) che derivano da diversi difetti enzimatici; la PH1 rappresenta circa l'80% dei casi di PH ed è la più grave.

L'età della diagnosi può variare da 1 anno a 50 anni, con una media di 5,5 anni [Lieske, 2005].

La diagnosi a seguito di screening familiare rappresenta solo il 10-15% circa dei casi.

Tra il 20% e il 50% circa dei pazienti hanno malattia renale in fase avanzata o terminale (ESKD) al momento della diagnosi e il 14% dei paz muore ad un'età media di circa 15 aa (Mandriole G Kidney Int 2014)

La PH1 ha una incidenza di circa 1 su 120.000 nati vivi.

Nessun farmaco era fino ad ora registrato per questa indicazione e lo standard of care era rappresentato da:

- iperidratazione (2-3 L di acqua/die nelle 24h, per aumentare la diuresi e diminuire la precipitazione dell'ossalato);
- assunzione di K citrato come alcalinizzazione delle urine (raccomandato dalle LG);
- assunzione di vitamina B6 (piridossina): cofattore dell'enzima AGT mutato nella malattia. Dosi crescenti fino a 20 mg/kg per almeno 3 mesi possono determinare una riduzione dei livelli urinari di ossalato nel 30% circa dei pazienti.
- dialisi: non è raccomandata di routine dalle LG in quanto solitamente non è efficace a ridurre adeguatamente i valori ematici di ossalato e necessita di un regime dialitico molto intensivo (emodialisi 6 giorni su 7 associata a dialisi peritoneale);
- trapianto di fegato (unico sito di metabolismo del gliossilato) o combinato fegato-rene.

Lumasiran è un piccolo acido ribonucleico interferente a doppio filamento (siRNA) che riduce i livelli dell'enzima glicolato ossidasi (GO) negli epatociti attraverso l'interferenza dell'RNA. La diminuzione

dell'enzima GO riduce la quantità di gliossilato disponibile e di conseguenza la produzione di ossalato che così riduce i suoi livelli urinari e plasmatici.

Viene somministrato per via sottocutanea con dosi di carico una volta al mese per 3 mesi, seguite da dosi di mantenimento e frequenza di somministrazione (mensile o trimestrale) in base al peso corporeo.

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

L'indicazione di lumasiran nel trattamento della PH1 si basa su tre studi di fase 3:

- lo studio ILLUMINATE A (ALN-G01-003) RCT in doppio cieco di confronto con placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lumasiran in bambini (dai 6 anni) e adulti con PH1. (Sander F. Garrelfs et al. N Engl J Med 2021;384:1216-26).
- lo studio ILLUMINATE B (ALN-G01-0049), a braccio singolo *on going* in aperto per valutare efficacia, sicurezza, PK e farmacodinamica in bambini di età < 6 anni con PH1; analisi a 6 mesi su 18 paz. terminata (Sas DJ, 2021); seguita da un periodo di estensione di 54 mesi.
- lo studio ILLUMINATE C (ALN-G01-005), a braccio singolo *on going*, in aperto per valutare efficacia e sicurezza in 21 pazienti (età mediana: 8 anni, range 0-59) con PH1 con malattia renale in stadio avanzato (eGFR <45 ml/min). In questo studio sono rappresentate due coorti: Coorte A, pazienti non in dialisi (CKD3b-5); Coorte B, pazienti in dialisi. Esito primario valutato a 6 mesi (variazione % di ossalati nel plasma). Prevista una estensione dello studio fino a 54 mesi.

Di seguito sono descritti le principali caratteristiche e risultati degli studi ILLUMINATE A ed ILLUMINATE B. Lo studio ILLUMINATE C non risulta attualmente pubblicato.

Lo studio **ILLUMINATE-A** (ALN-G01-003) è un RCT che ha randomizzato 39 pazienti a due gruppi di trattamento (2:1):

- **N=26 pazienti** hanno assunto Lumasiran 3 mg/kg SC ogni mese per 3 dosi (1° gg, 1° mese 2° mese).  
Mantenimento: una somministrazione ogni 3 mesi
- **N= 13 pazienti** hanno assunto Placebo

I criteri di inclusione (principali) erano: diagnosi di PH1 (test genetico); età dai 6 anni; escrezione urinaria di ossalati nelle 24h  $\geq 0,70$  mmol/24hr/1,73mq; eGFR > 30 ml/min x 1,73 mq; nessuna evidenza clinica di ossalosi sistemica. Era permessa una terapia a dosi stabili da almeno 90 giorni con piridossina prima della randomizzazione.

Criteri di esclusione (principali): ossalasi sistemica (extrarenale); ALT o AST > 2 ULN; bilirubina totale > 1.5 ULN; INR > 1,5; pregresso trapianto di rene o fegato; eGFR < 30 ml/min.

Il disegno prevedeva una fase in cieco della durata di 6 mesi (4 dosi di lumasiran); una seconda fase di 3 mesi in cieco seguita da 51 mesi in aperto

L'esito primario (ITT) era rappresentato dalla variazione percentuale della escrezione urinaria nelle 24 ore di ossalato dal baseline a 6 mesi corretta per area di superficie corporea (BSA).

Gli esiti secondari sono stati valutati a 6 mesi, in modo gerarchico, secondo il seguente ordine: variazione assoluta della escrezione urinaria di ossalato nelle 24 h; variazione percentuale del rapporto escrezione urinaria nelle 24h di ossalato/creatinina; variazione percentuale dei livelli plasmatici di ossalato; percentuale di pazienti con livelli di ossalati urinari nelle 24 h  $\leq 1,5 \times$ ULN; percentuale di pazienti con ossalati urinari nelle 24 h  $\leq$  ULN; variazione assoluta dei livelli di ossalati nel sangue.

#### **Risultati principali:**

**Variazione percentuale dell'escrezione urinaria nelle 24 ore di ossalato a 6 mesi vs baseline corretta per area di superficie corporea (BSA) (esito primario):** l'escrezione urinaria di ossalati si è ridotta del 65,4% nel braccio lumasiran rispetto all'11,8% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -53,5% [95% CI da -62,3 a -44,8]. Lumasiran è risultato superiore al placebo.

Durante i 6 mesi successivi dell'estensione dello studio, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto il farmaco, si sono ottenuti tassi di riduzione simili anche nei pazienti inizialmente trattati con placebo.

#### **Esiti secondari (a 6 mesi) riportati secondo l'ordine gerarchico di valutazione:**

**Variazione assoluta della escrezione urinaria di ossalato nelle 24 h:** l'escrezione urinaria di ossalati si è ridotta di 1,24 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> nel braccio lumasiran e di 0,27 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -0,98 [95% CI da -1,18 a -0,77].

**Variazione percentuale del rapporto escrezione urinaria nelle 24h di ossalato/creatinina:** il rapporto ossalato/creatinina urinari si è ridotto del 62,5% nel braccio lumasiran e del 10,8% con placebo, con una differenza tra i bracci del -51,8% [95% CI da -64,3 a -39,3].

**Variazione percentuale dei livelli plasmatici di ossalato:** i livelli plasmatici di ossalato si sono ridotti del 39,8% nel braccio lumasiran e dello 0,3% nel braccio placebo, con una differenza tra i bracci pari a -39,5 [95% CI da -50,1 a -28,9].

**Percentuale di pazienti con livelli di ossalati urinari nelle 24 h  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ :** l'84% dei pazienti ha raggiunto l'esito nel braccio lumasiran vs lo 0% nel braccio placebo (differenza tra i bracci: 84%, 95% CI da 55% a 94%).

**Percentuale di pazienti con ossalati urinari nelle 24 h  $\leq \text{ULN}$ :** il 52% dei pazienti ha raggiunto l'esito nel braccio lumasiran vs lo 0% nel braccio placebo (differenza tra i bracci: 52%, 95% CI da 23% a 70%).

**Variazione assoluta dei livelli di ossalato nel sangue:** la variazione media è stata pari a -7,5  $\mu\text{mol/l}$  nel braccio lumasiran ed a +1,3  $\mu\text{mol/l}$  nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -8,7  $\mu\text{mol/l}$  [95% CI da -11,5 a -6,0].

Lumasiran è risultato superiore a placebo per tutti gli esiti secondari principali valutati nello studio.

Dello studio **ILLUMINATE-B** sono pubblicati i risultati a 6 mesi relativi ai 18 pazienti arruolati [età mediana: 50,1 mesi (range: 3 mesi - 6 anni); 2 pazienti avevano un'età < 1 anno, 2 pazienti avevano un'età tra 1 e < 2 anni]. Nello studio lumasiran è stato somministrato secondo uno schema posologico basato sul peso:

- peso <10 kg: 6 mg/kg/mese per 3 mesi, seguiti da 3 mg/kg/mese;
- peso da 10 a <20 kg: 6 mg/kg/mese per 3 mesi, seguiti da 6 mg/kg ogni 3 mesi;
- peso >20 kg: 3 mg/kg/mese per 3 mesi, seguiti da 3 mg/kg ogni 3 mesi

L'esito primario di questo studio in aperto non comparativo era rappresentato dalla variazione percentuale del rapporto ossalato urinario/creatinina (UOx:Cr) a 6 mesi vs baseline.

**Risultati esito primario:** il trattamento si è associato ad una riduzione media del rapporto UOx:Cr del 72,0% [95% CI da 66,4% a 77,5%].

**Sicurezza.** I principali eventi avversi segnalati sono stati: reazioni al sito di iniezione (34,6% dei pazienti vs 0% con placebo nello studio ILLUMINATE A e dolore addominale (15,4% dei pazienti vs 7,7% con placebo). Il dato è riportato unicamente in modo descrittivo.

**Commenti agli studi.** Gli studi disponibili indicano che lumasiran almeno sul breve termine è in grado di ridurre in modo clinicamente rilevante i livelli di ossalato (urinari e plasmatici).

EMA ha concesso l'approvazione in tempi brevissimi (programma PRIME) sulla base di risultati, per tutte le fasce di età, nonostante i numeri bassissimi di pazienti arruolati soprattutto per quanto riguarda i pazienti più piccoli (< 6 anni di età), tenuto conto della forte plausibilità biologica che il meccanismo d'azione del farmaco si traduca in efficacia nell'intera popolazione studiata anche in considerazione della gravità della PH1, le cui complicazioni portano pressochè inevitabilmente il paziente alla dialisi e al trapianto renale o combinato rene e fegato.

Non è noto se l'effetto di riduzione degli ossalati si mantenga sul lungo termine né se il farmaco sia in grado di modificare significativamente la storia naturale della malattia o di avere un impatto importante sulla mortalità e sulla qualità di vita dei pazienti.

AIFA ha riconosciuto a lumasiran l'innovatività sulla base di:

- un bisogno terapeutico considerato importante
- un valore terapeutico aggiunto considerato moderato
- una qualità delle prove, valutata secondo il metodo GRADE, moderata

Le motivazioni in esteso sono riportate nella Scheda di valutazione dell'innovatività, disponibile sul sito di AIFA al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1690663/41\\_Oxlumo\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1690663/41_Oxlumo_scheda_innovativita_GRADE.pdf)



**2.5. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor: estensione delle indicazioni al trattamento di pazienti con fibrosi cistica che presentano almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)**

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

**2.6. Terapia genica per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA)**

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

**3.1. Clorimetina gel rinegoiazione AIFA**

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

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica  
Verbale approvato in data 11 luglio 2022