



COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO
Verbale riunione del giorno 15 febbraio 2024 ore 14:30 – 18:30

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. Marco Fusconi, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Dott.ssa Alessandra Sforza, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Prof. Pierluigi Viale.

La Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo ha partecipato dalle 15:53. Il Dott. Nicola Cosimo Facciolongo ha partecipato fino alle 18:15, il Dott. Marco Fusconi fino alle 16:53, il Dott. Marcello Galvani fino alle 18.04, il Dott. Giorgio Mazzi fino alle 16:36, il Dott. Alessandro Navazio fino alle 16:52, la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17:19, il Dott. Stefano Tamberi fino alle 16:13.

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 la Dott.ssa Marta Morotti, la Dott.ssa Elisa Sangiorgi, la Dott.ssa Ester Sapigni, il Dott. Antonio Romio, la Dott.ssa Margherita Selleri e la Dott.ssa Julia Gabriela Szyzsko.

1.1. Tematiche di carattere generale

La Commissione Regionale del Farmaco viene aggiornata rispetto allo stato di avanzamento del ricorso presentato da Sanofi relativamente al “Documento di indirizzo regionale. I nuovi farmaci per il trattamento della Dermatite atopica grave nella popolazione adulta e pediatrica. Anticorpi monoclonali e JAK inibitori”.

2.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

**TUMORE DELLA MAMMELLA AVANZATO- HER2 POSITIVO. DOPO PRECEDENTE TERAPIA
A BASE DI ANTI-HER2**

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trastuzumab deruxtecan per “il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione” ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, estese ai farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Il farmaco innovativo, trastuzumab deruxtecan, era stato inserito in PTR nella riunione della CRF del 13 luglio 2023 con Determina di aggiornamento del Prontuario n. Det. 19183 del 13/09/2023, nel rispetto di quanto previsto dall’art. 10, comma 2 e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni nelle more dell’elaborazione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO.

Trastuzumab deruxtecan è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Con determina n. 452/2023 pubblicata in GU n.153 del 03-07-2023, al farmaco è stata riconosciuta da AIFA l'innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell'innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1957458/13_ENHERTU_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: trastuzumab deruxtecan

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione, **trastuzumab deruxtecan deve essere utilizzato**”.

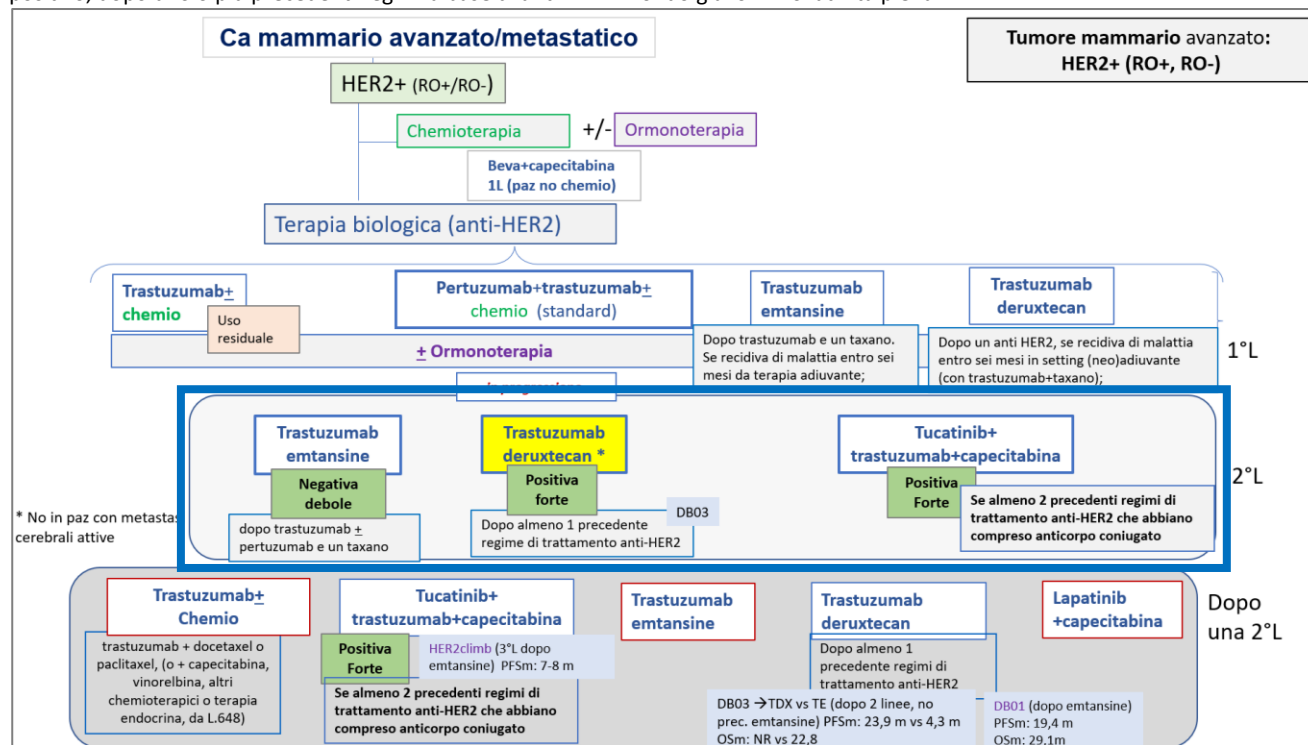
Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **ALTA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: Trastuzumab emtansine

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione, **trastuzumab emtansine non dovrebbe essere utilizzato** (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**.

Figura 1. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore della mammella avanzato, HER2 positivo, dopo uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2. Fondo giallo: innovatività piena.



TUMORE DELLA MAMMELLA AVANZATO- HER2 LOW- DOPO PRECEDENTE TERAPIA CHEMIOTERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trastuzumab deruxtecan per “il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella *HER2-low* non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di trastuzumab deruxtecan ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO estese a tutti i farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Trastuzumab deruxtecan è classificato in classe H-OSP. La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo Registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Con determina n. 760/2023, pubblicata in G.U. n. 296 del 20.12.2023 a trastuzumab deruxtecan è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività piena sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove alta. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205301/14_ENHERTU_cancro_mammella_HER-low_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Trattamento: trastuzumab deruxtecan (popolazione **pazienti HER2 low**, recettori ormonali positivi- **RO pos.**)

Raccomandazione:

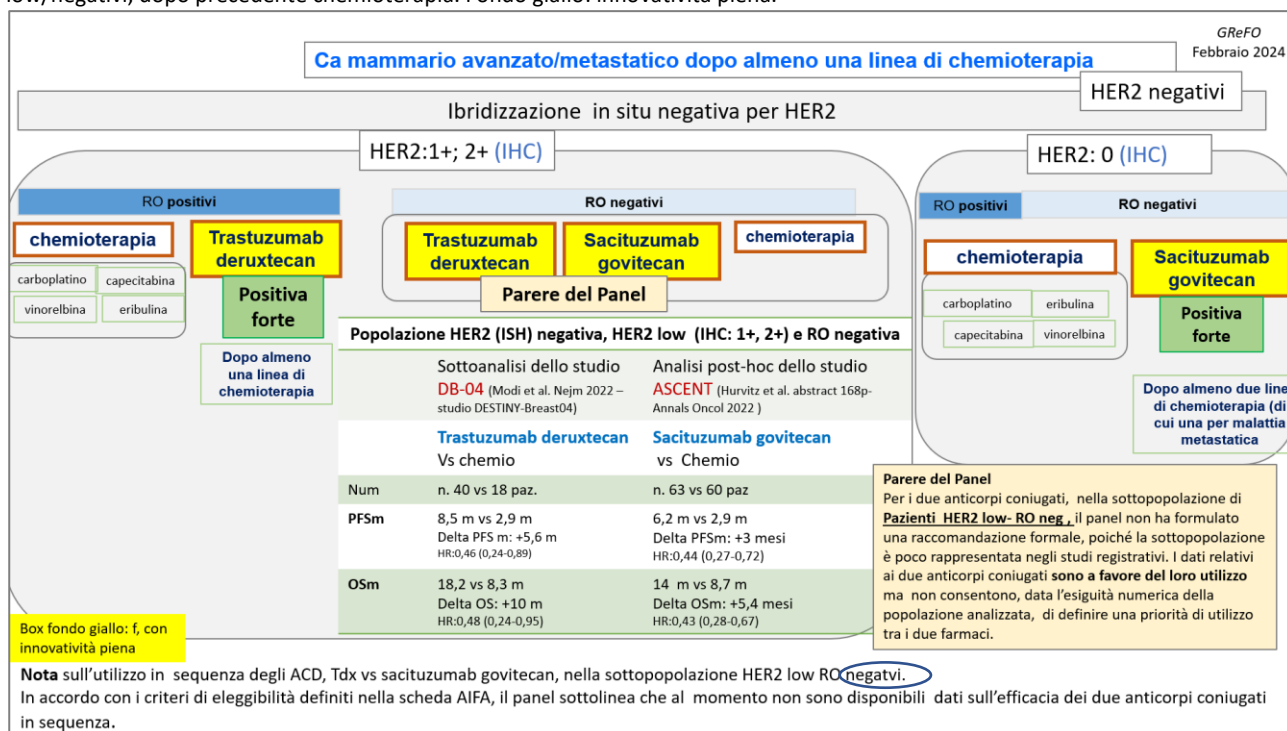
“Nei pazienti adulti con cancro della mammella *HER2-low* non resecabile o metastatico, *con RO positivi*, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante **trastuzumab deruxtecan**, **deve essere utilizzato** “

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

Trattamento: trastuzumab deruxtecan (pop. *HER2 low*- recettori ormonali **negativi - RO neg**)

Parere del Panel: Per la popolazione considerata sono disponibili due anticorpi coniugati: trastuzumab deruxtecan e sacituzumab govitecan. Per i due anticorpi coniugati, trastuzumab deruxtecan e sacituzumab govitecan, indicati nella sottopopolazione di Pazienti *HER2 low*- RO neg, il panel non ha formulato una raccomandazione formale, poiché la sottopopolazione è poco rappresentata negli studi registrativi. I dati relativi ai due anticorpi coniugati sono a favore del loro utilizzo ma non consentono, data l’esiguità numerica della popolazione analizzata, di definire una priorità di utilizzo tra i due farmaci.

Figura 2. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore della mammella avanzato, HER2 low/negativi, dopo precedente chemioterapia. Fondo giallo: innovatività piena.



ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO DOPO UNA LINEA DI TERAPIA A BASE DI GEMCITABINA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per irinotecan peghilato liposomiale (NALIRI) in associazione a 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorina (LV) per “il trattamento dell’adenocarcinoma metastatico del pancreas, in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorin (LV), in pazienti adulti in progressione dopo una terapia a base di gemcitabina” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato.

Per irinotecan peghilato liposomiale non è stata richiesta l’innovatività ad AIFA, il farmaco è classificato in classe H-OSP. Non è richiesta la compilazione del registro web based per il monitoraggio della prescrizione.

Trattamento: irinotecan peghilato liposomiale in associazione a 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorina (LV)

Raccomandazione:

“Nei pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas già sottoposti ad un precedente trattamento contenente gemcitabina (nel setting metastatico), irinotecan peghilato liposomiale (NALIRI) in associazione a 5FU e LV **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 **incerto-favorevole**.

Nota sui pazienti che hanno precedentemente effettuato terapia con irinotecan

La casistica di pazienti che ha precedentemente effettuato un trattamento con irinotecan è poco rappresentata nello studio registrativo, l’analisi della sopravvivenza globale (OS) per questo sottogruppo non mostra un risultato statisticamente significativo, con una stima puntuale a sfavore del trattamento in studio.

TUMORE DELL'ENDOMETRIO AVANZATO O RICORRENTE, DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UNA TERAPIA CONTENENTE PLATINO

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 lenvatinib per il “trattamento del carcinoma dell’endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia”;
- in monoterapia per il “trattamento nei pazienti adulti con carcinoma dell’endometrio avanzato o ricorrente con tumori MSI-H (*microsatellite instability-high*) o dMMR (*mismatch repair deficient*), con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino, in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia”

ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR delle nuove indicazioni di pembrolizumab ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GREFO, estese ai farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Pembrolizumab è classificato in classe H-OSP. La prescrizione di pembrolizumab per le due indicazioni deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Con determina AIFA pubblicata in GU n.166 del 18-07-2023, all’ indicazione di pembrolizumab in associazione a lenvatinib è stata riconosciuta l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività: [33 KEYTRUDA 17011 scheda Innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/33-KEYTRUDA-17011-scheda-Innovativita-GRADE.pdf)

TUMORE DELL'ENDOMETRIO AVANZATO O RICORRENTE, DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UNA TERAPIA CONTENENTE PLATINO, IN PRESENZA DI ELEVATA INSTABILITÀ MICROSATELLITARE O DEFICIT DI RIPARAZIONE DEL MISMATCH (MSI-H O D-MMR)

Trattamento: pembrolizumab+lenvatinib (pazienti con h-MSI/dMMR)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, **con MSI-h o dMMR**, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia, **pembrolizumab in associazione a lenvatinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)”.

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

Trattamento: pembrolizumab in monoterapia (pazienti con h-MSI/dMMR)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, **con MSI-h o dMMR**, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia, **pembrolizumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate)”.

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

Trattamento: dostarlimab (pazienti con h-MSI/dMMR)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, **con MSI-h o dMMR**, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino

e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia, **dostarlimab in monoterapia potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionate, ben informate e motivate”.

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

MSI-H (*microsatellite instability-high*): elevata instabilità dei microsatelliti o con dMMR (*mismatch repair deficient*) deficit di riparazione del mismatch. MSI-s: *microsatellite instability-stable*; dMMR; *mismatch repair proficient*.

TUMORE DELL’ENDOMETRIO AVANZATO O RICORRENTE, DOPO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON UNA TERAPIA CONTENENTE PLATINO, IN PRESENZA DI STABILITÀ MICROSATELLITARE O CON EFFICIENTE MECCANISMO DI RIPARAZIONE DEL MISMATCH

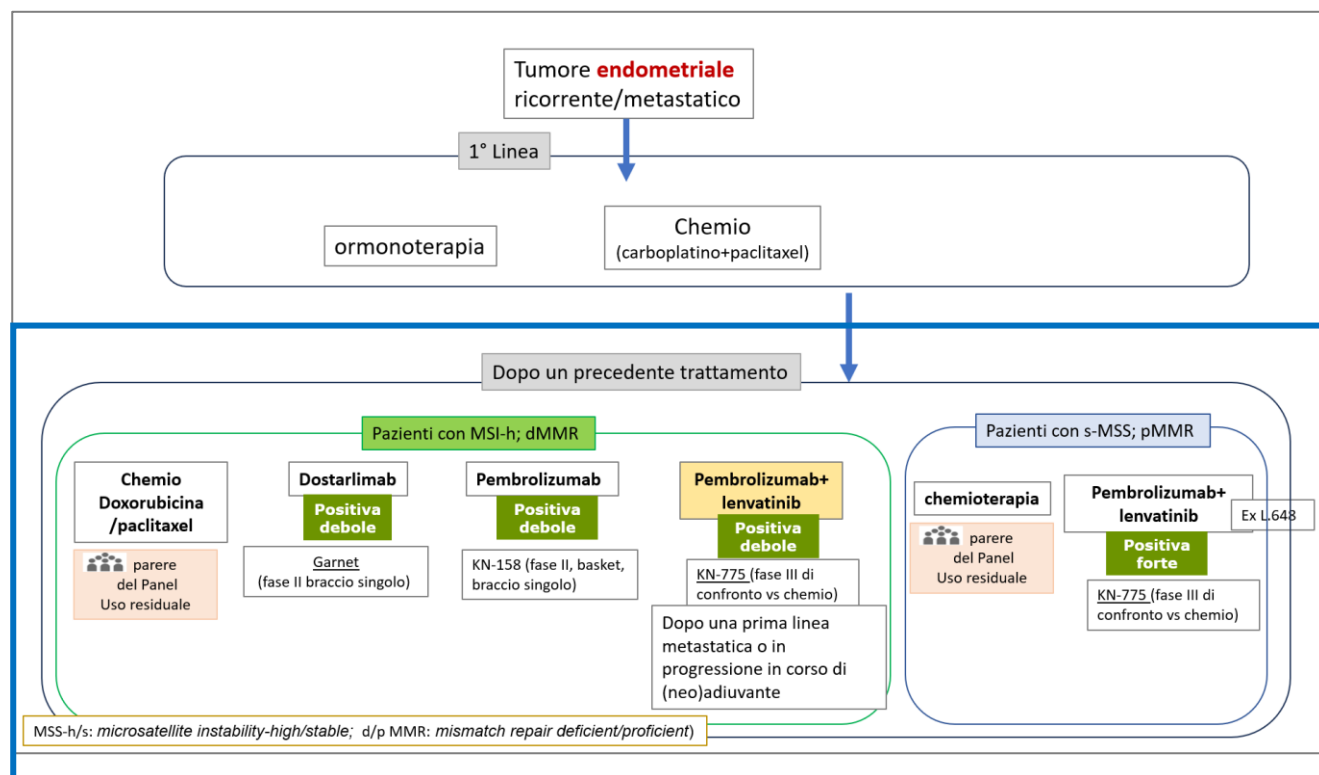
Trattamento: pembrolizumab+lenvatinib (pazienti senza instabilità microsatellitare: s-MSI/pMMR)

Raccomandazione:

“Nelle pazienti adulte con tumore dell’endometrio avanzato o ricorrente, in assenza instabilità microsatellitare (s-MSS o pMMR), con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidate a chirurgia curativa o radioterapia **pembrolizumab in associazione a lenvatinib deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, 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 trattamenti disponibili per il tumore endometriale ricorrente/metastatico, dopo un precedente terapia a base di platino in pazienti non candidati a chirurgia curativa o radioterapia (cornice blu). Fondo arancio: innovatività condizionata



TUMORE DELLA MAMMELLA - STADIO INIZIALE, AD ALTO RISCHIO, HER2-NEGATIVO E CON MUTAZIONI NELLA LINEA GERMINALE BRCA1/2 DOPO TERAPIA (NEO)ADIUVANTE

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per olaparib “in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione di olaparib ed ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO, come di seguito riportato. Olaparib è classificato in classe H-RNRL (su prescrizione di Centri ospedalieri o specialista - oncologo). La prescrizione deve avvenire attraverso il relativo registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Con determina pubblicata in GU n.251 del 26-10-2023, alla nuova indicazione di olaparib è stata riconosciuta da AIFA l’innovatività condizionata sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato ed una qualità delle prove moderata. Per maggiori dettagli, sul sito di AIFA è pubblicata la scheda di valutazione dell’innovatività: [37 LYNPARZA BC-BRCA1-2 adiuvante scheda innovativita GRADE.pdf \(aifa.gov.it\)](#)

Trattamento: Olaparib – setting: HER2negativo, RO positivi

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore mammario in fase iniziale, ad alto rischio, con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, con stato recettoriale **HER2 negativo e RO positivi**, **olaparib** in monoterapia o in associazione a terapia endocrina, dopo chemio (neo)adiuvante, **deve essere utilizzato**”.

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

Trattamento: Olaparib – setting: HER2negativo, RO negativi (triplo negativi)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore mammario in fase iniziale, ad alto rischio, con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2 con stato recettoriale **HER2 negativo e RO negativi** (triplo-negativi), **olaparib** in monoterapia, dopo chemio (neo)adiuvante, **deve essere utilizzato**”.

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

Nota del Panel: il Panel sottolinea l’importanza di eseguire il test per l’identificazione della mutazione BRCA 1/2 a partire già dal setting neoadiuvante, al fine di definire la miglior strategia terapeutica nel setting adiuvante.

HER2: recettore 2 del fattore di crescita epidermico (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)

RO: recettori ormonali

Figura 4. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario, in fase iniziale, ad alto rischio, dopo chemo (neo)adiuvante, setting di pazienti con stato recettoriale **HER2 negativo e RO positivi**. Focus sui pazienti con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2 (cornice blu). Fondo arancio: innovatività condizionata

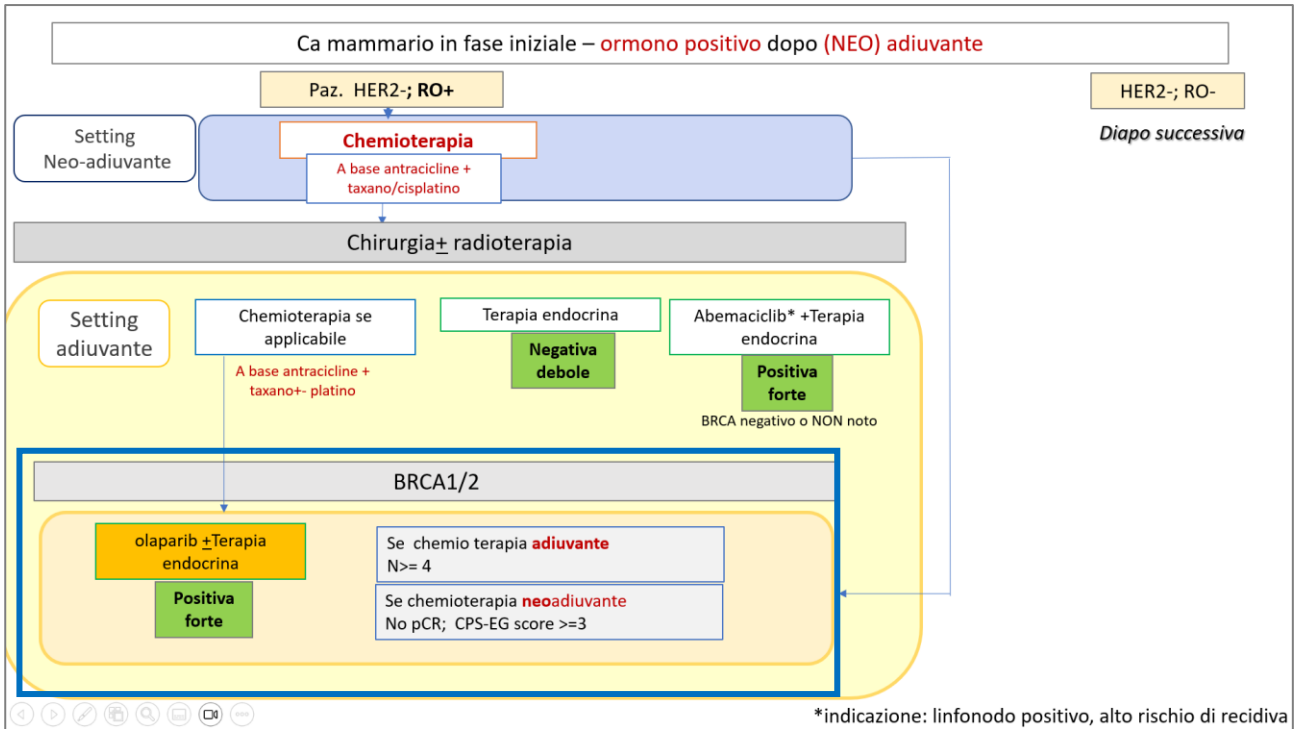
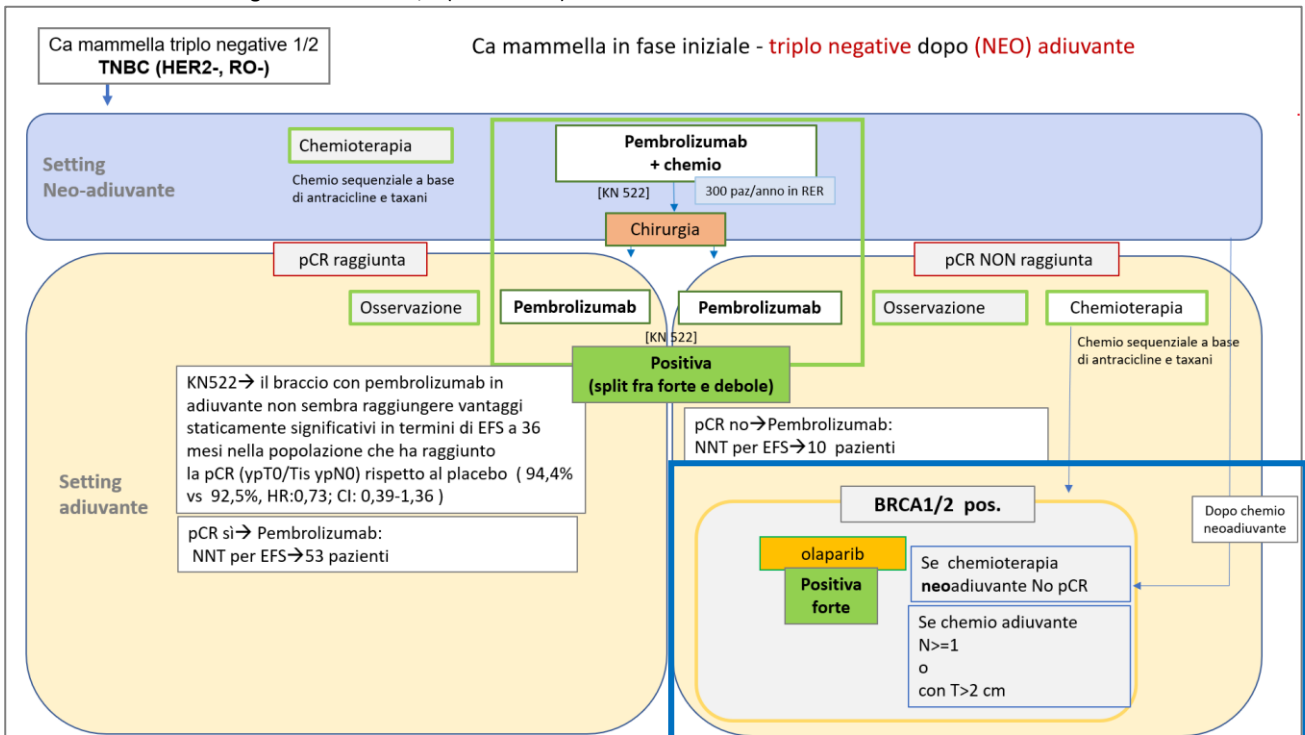


Figura 5. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il tumore mammario, in fase iniziale, ad alto rischio, dopo chemo (neo)adiuvante, setting di pazienti con stato recettoriale **HER2 negativo e RO negativi**. Focus sui pazienti con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2 (cornice blu). Fondo arancio: innovatività condizionata



LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le indicazioni rimborsate di ibrutinib in associazione a venetoclax per il “trattamento di pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC) precedentemente non trattata” e per la nuova indicazione di zanubrutinib per il “trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC)”, ed ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR delle nuove indicazioni dei farmaci. La Commissione ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nei diversi setting di terapia, come di seguito riportato.

Per le due nuove indicazioni dei farmaci considerati non è stato richiesto il riconoscimento dell’innovatività terapeutica. Ibrutinib in associazione a venetoclax e zanubrutinib sono classificati in classe H-Rnrl (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo). La prescrizione deve avvenire attraverso i relativi Registri web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA (ibrutinib in associazione a veneteoclax: GU n.34 del 10-02-2024; zanubrutinib: GU n.252 del 27/10/2023)

Setting: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea di terapia – con o senza mutazione TP53 o delezione 17p

Trattamento: ibrutinib+ venetoclax (nuova raccomandazione)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non pretrattata, con o senza delezione 17p o mutazione *TP53*, l’associazione di ibrutinib con venetoclax potrebbe essere utilizzata (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-INCERTO**.

Trattamento: venetoclax+ obinutuzumab

Raccomandazione:

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

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

Trattamento: zanubrutinib (nuova raccomandazione)

Raccomandazione:

“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), **non pretrattata, con o senza del 17p/mutazione *TP53*, zanubrutinib 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: ibrutinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione *TP53*, **ibrutinib in monoterapia**, in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: acalabrutinib in pazienti **senza** delezione 17p o mutazione *TP53*,

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), **senza** delezione 17p o mutazione *TP53*, **acalabrutinib in monoterapia**, in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

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

Trattamento: acalabrutinib in pazienti **con** delezione 17p o mutazione *TP53*,

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), **con** delezione 17p o mutazione *TP53*, **acalabrutinib in monoterapia**, in prima linea di terapia **potrebbe/ deve essere utilizzato**”.

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

Nota del Panel: i 3 inibitori della tirosin kinasi di Bruton (BTK-i), ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib, presentano un profilo di tollerabilità diverso per cui, in assenza di confronti diretti in prima linea, il panel non ritiene al momento applicabile il criterio di scelta secondo il costo-opportunità.

Trattamento: obinutuzumab + clorambucile

Raccomandazione:

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

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

Trattamento: clorambucile

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o della mutazione *TP53*, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, clorambucile, in prima linea di terapia, **NON deve essere utilizzato**”

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

Trattamento: bendamustina+rituximab

Parere del Panel

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

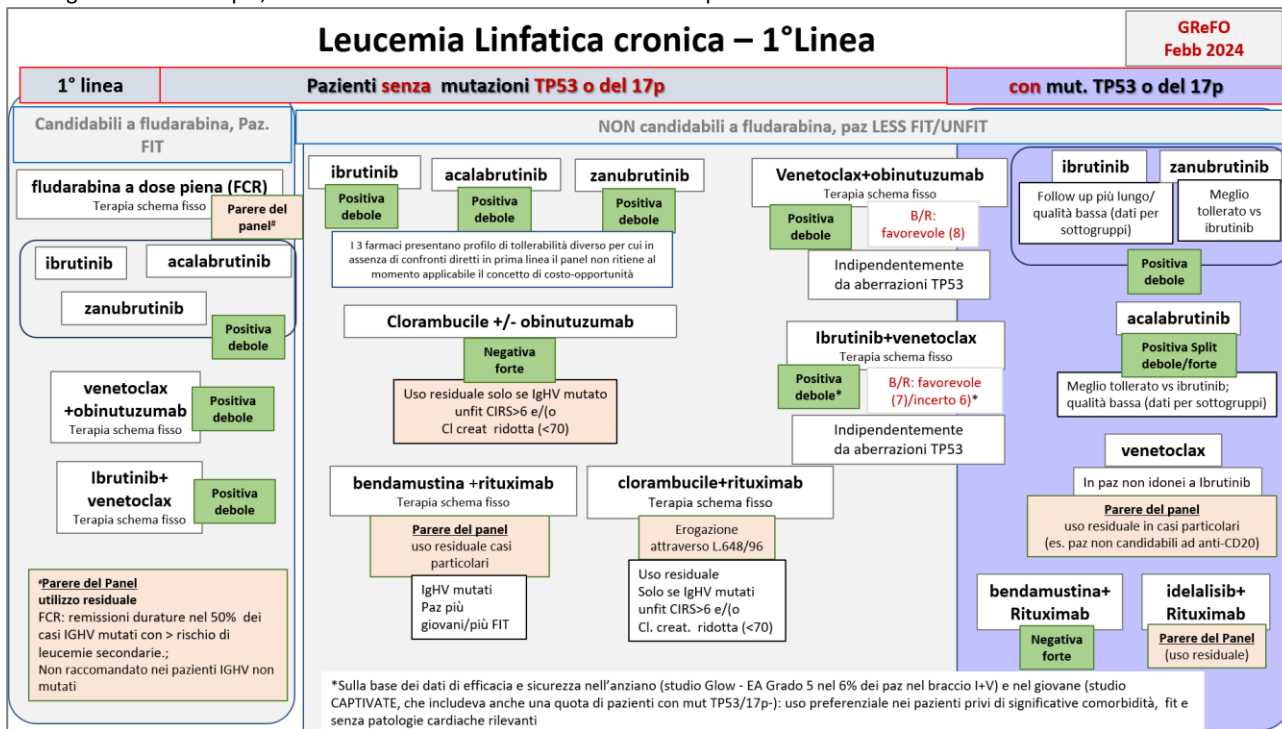
Parere del Panel: clorambucile rituximab (erogabile attraverso L.648/96)

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione *TP53*, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, il panel concorda che l'utilizzo di **clorambucile+rituximab** possa essere considerato residuale, per i pazienti IgHV mutati e UNFIT (CIRS>6 o clearance della creatinina ridotta (<70 ml/min)

Parere del Panel sui trattamenti per i pazienti FIT, candidabili a terapia con FCR (fludarabina, ciclofosfamide, rituximab)

L'utilizzo di FCR è da considerarsi residuale: la terapia con FCR induce remissioni durature nel 50% dei casi dei pazienti IGHV mutati con un maggior rischio di leucemie secondarie; la terapia con FCR non è raccomandata nei pazienti IGHV NON mutati.

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



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

Trattamento: zanubrutinib (nuova raccomandazione)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **zanubrutinib** 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: 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**.

Accordo del Panel su Costo/Opportunità (fra i trattamenti: zanubrutinib e acalabrutinib)

Poiché ai nuovi inibitori della BTK, zanubrutinib e acalabrutinib, per il trattamento della leucemia linfocitica cronica in seconda linea e successive, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva forte, il panel concorda che, **a parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche

condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

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 in associazione a 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: venetoclax monoterapia ($\geq 3^{\circ}$ Linea)

Raccomandazione:

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

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

Trattamento: bendamustina +rituximab

Parere del Panel:

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

Trattamento: idelalisib +rituximab

Parere del Panel:

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

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) NON PRETRATTATO

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per polatuzumab vedotin in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (Pola-R-CHP) per il trattamento di “pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato” ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della nuova indicazione del farmaco ed ha approvato la raccomandazione formulata dal Gruppo GReFO sui farmaci disponibili nel setting di terapia, come di seguito riportato.

Polatuzumab vedotin è classificato in classe H-OSP, la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo registro web based, in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Non è stato richiesto il riconoscimento del requisito di innovatività ad AIFA

Trattamento: Polatuzumab vedotin-R-CHP

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) **non pretrattato**, con punteggio IPI 3-5, polatuzumab vedotin in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (**Pola-R-CHP**) **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

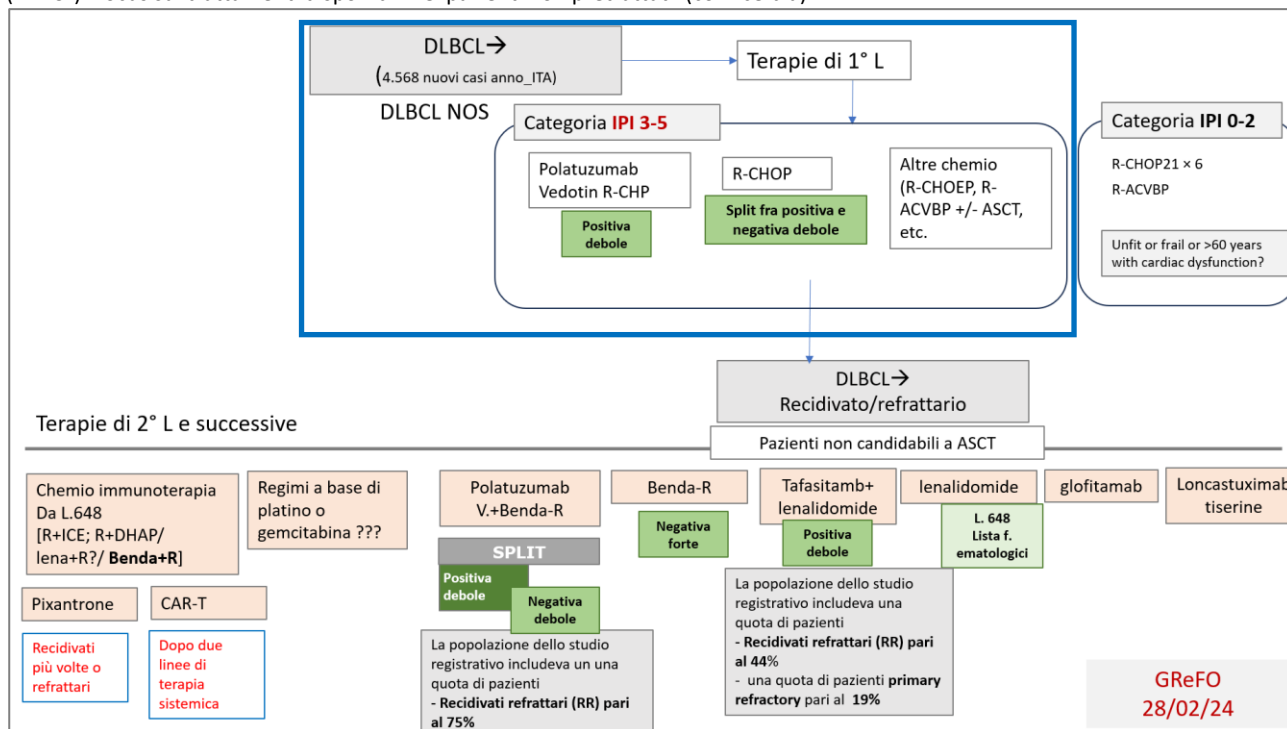
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **favorevole**.

Trattamento: R-CHOP

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

Il Panel nella valutazione di rituximab in associazione a ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (**R-CHOP**), per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non pretrattato non ha raggiunto un accordo sulla raccomandazione in termini di direzione (negativa o positiva). Ciò ha impedito la formulazione della raccomandazione, in quanto le due votazioni eseguite sul trattamento sono risultate equamente divise fra **negativa debole** e **positiva debole**. La qualità delle prove di efficacia e sicurezza è stata considerata **MODERATA** e il rapporto fra **benefici e rischi FAVOREVOLE**.

Figura 8. Flow chart per la definizione del posto in terapia dei trattamenti disponibili per il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Focus sui trattamenti disponibili nei pazienti non pretrattati. (cornice blu).



2.2. Valoctocogene roxaparvec (Roctavian®) è indicato per il trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 17 del 22.01.2024 è stata pubblicata la Determina di negoziazione di valoctocogene roxaparvec per il “trattamento dell’emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5)”. Il farmaco è stato classificato in classe H OSP, con prescrizione mediante Registro web based AIFA. Al farmaco è stata riconosciuta l’innovatività condizionata sulla base di:

- un bisogno terapeutico moderato
- un valore terapeutico aggiunto moderato
- una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa

Le motivazioni sono riportate in dettaglio nella “Scheda di valutazione dell’innovatività. Medicinale: Roctavian® (valoctogene roxaparvec)”, disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2238707/43 ROCTAVIAN scheda innovativita GRADE.pdf>.

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per valoctocogene roxaparvec e tenuto conto dei seguenti elementi:

- valoctogene roxaparvec è una terapia genica, approvata per il trattamento di pazienti adulti con emofilia A grave;
- AIFA ne ha negoziato la rimborsabilità in accordo con l’indicazione approvata, senza prevedere criteri di eleggibilità al trattamento aggiuntivi;
- il farmaco non risulta in commercio, ma ne è prevista la commercializzazione per il 15.03.2024;
- attualmente la Rete dei Centri per le malattie emorragiche congenite della Regione Emilia-Romagna è costituita da 3 Centri organizzati secondo un modello Hub and Spoke;

- occorre definire, in accordo con i tre Centri, il modello organizzativo per la somministrazione del farmaco e le modalità di individuazione, screening, trattamento e follow up dei pazienti eleggibili attualmente seguiti dai 3 Centri MEC.

ha ritenuto di inserire il farmaco in PTR una volta definito il modello per la gestione della terapia.

Chiede a tal fine il supporto del Coordinamento della Rete delle Malattie rare del Settore Assistenza Ospedaliera.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Valoctogene roxaparvovec è la prima terapia genica disponibile per il trattamento dell'emofilia A grave ed anche la prima ad essere approvata per la correzione di una malattia genetica in età adulta, per la quale è disponibile una terapia sostitutiva che ha dimostrato buoni risultati clinici sul lungo termine.

Consente di trasferire al paziente la forma SQ con delezione del dominio B del fattore di coagulazione umano VIII (hFVIII-SQ). Il vettore è basato sul virus adeno-associato di sierotipo AAV5 ricombinante non replicante e contiene il cDNA del gene della forma SQ con delezione del dominio B del fattore VIII sotto il controllo di un promotore epato-specifico.

Il farmaco è prodotto in un sistema di espressione del baculovirus derivato da cellule di *Spodoptera frugiperda* (linea cellulare Sf9) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

L'hFVIII-SQ espresso sostituisce il FVIII mancante, necessario per un'emostasi efficace. Dopo l'infusione di valoctogene roxaparvovec, il DNA del vettore viene elaborato in vivo per formare transgeni episomiali a lunghezza intera che persistono come forme stabili di DNA sostenendo la produzione a lungo termine di hFVIII-SQ.

Il farmaco viene somministrato mediante una singola infusione ev alla dose raccomandata di 6×10^{13} genomi del vettore/kg.

Secondo quanto riportato in RCP, la terapia deve essere iniziata con la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi del sanguinamento. Deve essere somministrata in un contesto in cui siano immediatamente disponibili personale e apparecchiature per il trattamento delle reazioni correlate all'infusione e solamente a pazienti nei quali sia stata dimostrata l'assenza di anticorpi anti-AAV5 utilizzando un test convalidato.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata di valoctogene roxaparvovec si è basata principalmente sullo studio di fase III 270-301 (GENEr8-1). Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto a braccio singolo [Ozelo MC et al. NEJM 2022], di cui:

- ai fini registrativi, sono stati presentati ad EMA i risultati a 52 settimane relativi a 134 pazienti (popolazione ITT)
- sono stati da poco pubblicati i risultati a 104 settimane [Mahlangu J et al. NEJM 2023]

Lo studio GENEr8-1 ha arruolato 134 pazienti con emofilia A grave che sono stati trattati con valoctogene roxaparvovec alla dose di 6×10^{13} genomi vettoriali (vg)/kg per via ev. La profilassi con FVIII in corso è proseguita in tutti i pazienti fino a 4 settimane dopo l'infusione; successivamente, era previsto che il FVIII venisse somministrato al bisogno.

I criteri di inclusione principali erano rappresentati da: sesso maschile, età ≥ 18 anni, diagnosi di emofilia A congenita grave (livello di attività del FVIII ≤ 1 UI/dl), profilassi con concentrati di FVIII da almeno 1 anno, negatività per gli inibitori del FVIII, negatività per gli anticorpi (Ab) anti-AAV5 capsid.

I principali criteri di esclusione erano rappresentati da: evidenza di infezione attiva o immunodepressione; epatopatia clinicamente rilevante; fibrosi epatica clinicamente rilevante (grado 3-4 secondo METAVIR) o cirrosi epatica, conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$, creatinina $\geq 1,5$ mg/dL, storia di trombofilia ereditaria o acquisita, trattamento con immunosoppressori per via sistemica.

La maggior parte dei pazienti arruolati nello studio GENEr8-1 proveniva dallo studio non interventistico 902, in cui erano stati raccolti i dati storici ed almeno 6 mesi di dati prospettici rispetto ai sanguinamenti e all'uso del FVIII nell'ambito della profilassi.

L'esito primario, valutato nella popolazione mITT¹, era rappresentato dalla variazione dell'attività del FVIII (determinata con metodo cromogenico) nelle settimane 49-52 dopo l'infusione rispetto al baseline; gli esiti secondari, valutati nei pazienti provenienti dallo studio 902 ricompresi nella mITT (112/132), dalla variazione (annualizzata) rispetto al baseline nell'utilizzo del FVIII e dalla variazione (annualizzata) del numero degli episodi emorragici trattati dopo la settimana 4 (dalla settimana 5 fino all'ultima visita prima del data cutoff) rispetto al baseline.

Risultati principali:

a 52 settimane:

Variatione dell'attività del FVIII nelle settimane 49-52 dopo l'infusione rispetto al baseline (esito primario): l'incremento medio osservato è stato pari a 41,9 UI/dl (95% CI da 34,1 a 49,7).

Esiti secondari:

Variatione (annualizzata) rispetto al baseline nell'utilizzo del FVIII: questo esito è stato valutato in termini di variazione del n. medio/anno di infusione di FVIII, che è passato da 135,9 a 2,0 (-133,9 infusioni in media/anno).

Variatione (annualizzata) del numero degli episodi emorragici trattati dopo la settimana 4: si è osservata una riduzione da 4,8 episodi/anno in media a 0,8.

a 104 settimane:

nel protocollo dello studio GENEr8-1 era pianificata una analisi a 104 settimane rispetto ai seguenti esiti:

- esito primario a 104 settimane: tasso annualizzato di eventi emorragici trattati nella popolazione di rollover dallo studio 902 dopo la somministrazione della terapia genica rispetto al baseline (valutato secondo una ipotesi di non inferiorità con un margine predefinito di 3,5 episodi/anno; se la non inferiorità risultava dimostrata, era previsto che fosse valutata la superiorità)
- esito secondario principale: variazione dell'attività del FVIII dal baseline alla settimana 104 (misurata con test cromogenico) nella popolazione mITT

Per quanto riguarda:

l'esito primario alla 104° settimana, la riduzione degli eventi (annualizzata) rispetto al baseline è stata pari a -4,1 eventi emorragici/anno (95% CI da -5,3 a -2,9). La superiorità è stata, quindi, dimostrata. Va comunque osservato che si tratta di un confronto pre-post;

l'esito secondario principale alla 104° settimana: i livelli medi di attività del FVIII, misurati mediante metodo cromigenico, erano pari a 22,9 UI/dl.

I valori di attività misurati nel corso dello studio, fino alla settimana 104, sono stati utilizzati per costruire una stima della variazione della attività del FVIII su un periodo di 2 anni. Sulla base di tale stima si osserverebbe una progressiva riduzione fino ad un valore medio di 11,8 UI/dl, compatibile con una emofilia di grado lieve.

Sicurezza. Il principale evento avverso osservato in seguito all'infusione di valoctocogene roxaparvovec è rappresentato da una elevazione dei livelli delle transaminasi (88,8% dei pazienti), che è stata ricondotta alla risposta immune alla terapia ed è stata trattata con corticosteroidi o immunosoppressori (la durata mediana del trattamento è stata di 33 settimane).

¹ La popolazione mITT era rappresentata da tutti i pazienti trattati che erano HIV negativi (132/134 pazienti arruolati nello studio GENEr8-1)

Considerazioni della CRF: i risultati del principale studio registrativo di valoctocogene roxaparvovec indicano che la terapia genica consente di mantenere per il primo anno dalla somministrazione livelli di FVIII considerati protettivi e di ridurre in modo clinicamente rilevante il ricorso alla somministrazione di preparati a base di FVIII in pazienti affetti da emofilia A grave. Tuttavia:

- i dati a 104 settimane indicano che l'attività del FVIII prodotto dal transgene episomiale si è ridotta nel tempo, con una cinetica di eliminazione di primo ordine a partire dalla settimana 76 e, sulla base delle stime effettuate, a 208 settimane si otterrebbero valori di attività compatibili con un fenotipo lieve di emofilia A. Non essendo disponibili dati sul lungo termine non è noto se tale riduzione dell'attività possa comportare nel tempo una perdita di efficacia del prodotto o se si traduca in un mantenimento di una efficacia, anche se parziale.
- il 100% dei pazienti trattati con la terapia genica ha sviluppato Ab anti-AVV5, che ne precludono la possibilità di risomministrazione;
- infine, dal punto di vista della sicurezza, considerato che:
 - o nello studio GENER8-1 l'evento avverso principale osservato è stato un innalzamento dei livelli delle transaminasi epatiche su base immunitaria che ha richiesto il trattamento con immunosoppressori per la maggior parte dei pazienti. Per tale motivo, la CRF ritiene che nella pratica clinica il follow up dei pazienti trattati con terapia genica debba avvenire da parte di un gruppo multidisciplinare, in cui siano presenti le competenze necessarie alla gestione delle epatiti su base immunitaria;
 - o rimane da chiarire la sicurezza della terapia genica sul lungo termine, in particolare per quanto riguarda il rischio oncogeno e trombotico;
 - o rimane inoltre non noto il rischio di trasmissione orizzontale e verticale del transgene;
 - o le Autorità regolatorie hanno chiesto alla Ditta titolare AIC nell'ambito del programma di minimizzazione dei rischi di predisporre Materiale informativo specifico per operatori sanitari e pazienti che affronti in modo dettagliato tutte le criticità sopra citate

la CRF ritiene che sia di fondamentale importanza che la scelta di ricorrere alla terapia genica venga condivisa con il paziente, avendolo adeguatamente informato sia rispetto ai benefici attesi che ai rischi noti e non noti associati al trattamento.

2.3. Eptinezumab nella profilassi dell'emicrania: le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sui farmaci per le cefalee

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per eptinezumab, ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per l'indicazione rimborsata SSN nel "trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS ≥ 11], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania" ed ha approvato l'aggiornamento delle raccomandazioni relative all'uso degli anticorpi monoclonali nel trattamento dell'emicrania episodica ad alta frequenza e dell'emicrania cronica elaborato dal Gruppo di lavoro sui farmaci neurologici – farmaci per il trattamento delle cefalee come di seguito riportato.

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

EMICRANIA EPISODICA AD ALTA FREQUENZA

Trattamento: anticorpi monoclonali antiCGRP (ereumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)

Raccomandazione:

“Nei pazienti con **emicrania episodica ad alta frequenza** (8-14 giorni/mese), disabilitante (MIDAS ≥ 11), che abbiano fallito* il trattamento profilattico con almeno 3 precedenti classi di farmaci, gli **anticorpi monoclonali antiCGRP (ereumab, fremanezumab, galcanezumab o eptinezumab) dovrebbero essere utilizzati** a scopo profilattico”.

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

EMICRANIA CRONICA

Trattamento: anticorpi monoclonali antiCGRP (ereumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)

Raccomandazione:

“Nei pazienti con **emicrania cronica** (> 14 giorni/mese), disabilitante (MIDAS ≥ 11), che abbiano fallito* il trattamento profilattico con almeno 3 precedenti classi di farmaci, gli **anticorpi monoclonali antiCGRP (ereumab, fremanezumab, galcanezumab o eptinezumab) dovrebbero essere utilizzati** a scopo profilattico”.

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

*il fallimento comprende: la risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento ad almeno 3 classi di farmaci per la profilassi, l'intolleranza per eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio del clinico prescrittore controindichino il trattamento nel singolo paziente.

Ai fini della scelta del farmaco da somministrare nel singolo paziente, il Gruppo di lavoro ritiene che debbano essere considerati i seguenti elementi: via di somministrazione, aspetti logistici legati alla somministrazione stessa, velocità richiesta dell'effetto, compliance del paziente ed il rapporto costo/opportunità.

2.4. Brolucizumab intravitreale: estensione di indicazione nel trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME) negli adulti

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 brolucizumab per l'uso “negli adulti per il trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME)”. Il farmaco è classificato in classe H OSP con Nota AIFA 98. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Oculistica deve avvenire attraverso la Scheda web based AIFA multifarmaco per la prescrizione degli antiVEGF intravitreali, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'edema maculare diabetico (DME) è una grave complicanza della retinopatia associata al diabete di tipo 1 e 2 che può provocare una riduzione dell'acuità visiva ed anche cecità. La DME può svilupparsi a qualsiasi stadio della retinopatia diabetica (RD) ed è caratterizzata da accumulo di liquido a livello della macula, la zona centrale della retina deputata all'acuità visiva ad alta risoluzione, portando al deterioramento della vista.

Attualmente la terapia anti-VEGF è considerata lo standard di cura nella DME, insieme alla fotocoagulazione laser e alle iniezioni di steroidi come opzioni di seconda linea.

Brolucizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato a catena singola Fv (scFv) con peso molecolare di ~26 kDa; si lega con elevata affinità alle isoforme del VEGF-A (per es. VEGF110, VEGF121, e VEGF165), prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Inibendo il legame al VEGF-A, brolucizumab sopprime la proliferazione delle cellule endoteliali, riducendo così la neovascolarizzazione patologica e diminuendo la permeabilità vascolare.

Viene somministrato con iniezioni intravitreali alla dose di 6 mg (0,05 ml di soluzione) ogni 4 settimane per le prime 3 dosi. Successivamente, il medico può individualizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia valutata mediante acuità visiva e/o parametri anatomici. La scheda tecnica del farmaco consiglia di valutare l'attività di malattia a 16 settimane (4 mesi) dall'inizio del trattamento; in assenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane. In presenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane. Il medico può ulteriormente individuare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata di brolocizumab (BROLU) per il trattamento della DME si è basata principalmente sui risultati degli studi di fase 3 KESTREL e KITE. Si tratta di due RCT condotti in doppio cieco controllati verso aflibercept, di non inferiorità, pubblicati in un unico report (*Brawn DM, American Journal Of Ophthalmology 2022*). Gli studi hanno arruolato complessivamente 926 pazienti adulti, *naive* al trattamento con anti VEGF, con DM tipo 1 o 2 e HbA1c $\leq 10\%$, in terapia con farmaci per il diabete a dosi stabili da almeno 3 mesi, uno spessore retinico centrale $\geq 320 \mu\text{m}$ alla SD-OCT e la Massima Acuità Visiva Corretta (BCVA) era compresa fra 78 e 23 lettere (ETDRS test) (equivalente a circa da 20/32 a 20/320 della scala Snellen); veniva valutato un solo occhio/paziente e se eleggibili due occhi veniva valutato solo quello che presentava le condizioni peggiori dal punto di vista clinico.

Il disegno degli studi era sostanzialmente identico ad eccezione del fatto che nello studio KESTREL il farmaco è stato valutato in due differenti dosaggi (3 mg e 6 mg), mentre nello studio KITE era previsto un solo gruppo di pazienti trattati con BROLU 6 mg.

Studio KESTREL N= 566 paz

Studio KITE N=360 paz

BROLU 3 mg IVT alle sett 0, 4 e 8 (<i>loading dose</i>) N=190 BROLU 6 mg IVT alle sett 0, 6,12,18 e 24 (<i>loading dose</i> Q6W) poi ogni 12/8 sett N= 189	BROLU 6 mg IVT alle sett 0, 6,12, 18 e 24 (<i>loading dose</i> Q6W), poi ogni 12/8 sett N=179
AFLI 2 mg IVT alle sett 0, 4, 8, 12 e 16 (<i>loading dose</i> Q4W), poi ogni 8 sett N= 187	AFLI 2 mg IVT alle sett 0, 4, 8,12 e 16 (<i>loading dose</i> Q4W), poi ogni 8 sett N= 181

Dopo 28 settimane di trattamento la frequenza di somministrazione di BROLU poteva passare da ogni 12 settimane (Q12W) a ogni 8 settimane (Q8W) in base all'attività di malattia valutata dallo sperimentatore in cieco e cioè in seguito alla verifica di una perdita di ≥ 5 lettere in BCVA; il braccio AFLI manteneva l'intervallo di somministrazione ogni 8 settimane (Q8W).

Come esito primario è stata valutata la variazione dal basale della migliore acuità visiva corretta (BCVA) alla settimana 52, misurata mediante il punteggio ETDRS in lettere (margine di non inferiorità di - 4 lettere).

Fra gli esiti secondari principali è stata valutata: la variazione rispetto al basale in BCVA (come media misurata dalla 40 alle 52° settimana) e la percentuale di pazienti che ha mantenuto la frequenza di somministrazione ogni 12 settimane alla settimana 52.

Oltre il 90% dei pazienti arruolati in entrambi gli studi era affetto da DM di tipo 2 e presentava una HbA1c media di 7,5%; negli studi KESTREL e KITE la BCVA media era di 66 e 65 lettere ETDRS, rispettivamente e il 39-42% aveva una BCVA > 70 lettere (media).

Il 30-35% dei pazienti arruolati in questi studi aveva una retinopatia diabetica (RD) non proliferativa di grado moderato/grave, mentre il 24 - 30% una RD non proliferativa di grado lieve; una minoranza dei soggetti arruolati aveva una RD proliferativa.

Risultati principali: variazione della BCVA rispetto al baseline (come media delle visite) alla settimana 52 (esito primario, analisi per protocol; margine di non inferiorità predefinito: -4 lettere).

Nello studio KESTREL brolocizumab 6 mg ha ottenuto in media un guadagno di 9,8 lettere e brolocizumab 3 mg un guadagno di 7,8 lettere (schema ogni 8/12 settimane) vs un guadagno di 11,4 lettere con aflibercept (schema ogni 8 settimane).

La differenza assoluta per brolucizumab 6 mg è stata pari a + 1,5 lettere [IC95% da -3,0 a +0,2]; per la dose da 3 mg pari a -3,7 lettere [95% CI da -5,8 a -1,6]. La non inferiorità è stata dimostrata solo per dose di brolucizumab da 6 mg.

Nello studio KITE brolucizumab 6 mg ha ottenuto in media un guadagno di 12 lettere (schema ogni 8/12 settimane) vs un guadagno di 10,7 lettere con aflibercept (schema ogni 8 settimane).

La differenza assoluta per brolucizumab 6 mg è stata pari a + 1,3 lettere [IC95% da -0,3 a +2,9]. Anche in questo studio brolucizumab 6 mg ha dimostrato la non inferiorità rispetto ad aflibercept.

Esiti secondari principali

- La variazione rispetto al basale in BCVA (come media misurata dalla 40 alle 52° sett): negli ultimi 3 mesi brolucizumab 6 mg ha dimostrato di mantenere la non inferiorità in entrambi gli studi KESTREL e KITE se consideriamo che la differenza assoluta rispetto ad aflibercept è stata rispettivamente di -1,5 lettere (IC95% da -3,3 a 0,0) e di +0,9 lettere (IC95% da -0,9 a 2,6);
- alla settimana 52 la percentuale di pazienti trattati con brolucizumab 6 mg che ha mantenuto la frequenza di somministrazione ogni 12 settimane è stata del 55,1% nello studio KESTREL e del 50,3% nello studio KITE.

Nel corso di questi studi non sono emersi nuovi segnali associati al trattamento con brolucizumab e quindi il profilo di sicurezza osservato si è mostrato coerente con quanto già descritto negli studi precedenti.

2.5. Foslevodopa/foscarbidopa (Duodopa®) per infusione sottocutanea nel trattamento della malattia di Parkinson

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per foslevodopa/foscarbidopa (Duodopa®):

- **esprime parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per il “trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.” Duodopa® in soluzione da infondere per via sottocutanea è classificato in classe H RRL su prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti neurologi (GU 30 del 6 febbraio 2024);**
- **nelle more dell’aggiornamento del Documento regionale – Linee-guida terapeutiche n 8: Farmaci per la cura della Malattia di Parkinson:**
 - o **affida al GdL regionale sui farmaci neurologici – farmaci per il trattamento della Malattia di Parkinson (MdP) il mandato di individuare i criteri di prescrizione e le caratteristiche dei Centri prescrittori per la foslevodopa/foscarbidopa;**
 - o **al fine di garantire un tempestivo accesso alla terapia ai pazienti che dovessero presentare i criteri di eleggibilità al trattamento, ritiene che la prima prescrizione del farmaco debba essere effettuati da parte/in accordo con i Centri di III livello per il trattamento della MdP, individuati nell’ambito del relativo PDTA regionale.**

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ancora oggi, nelle fasi iniziali della malattia di Parkinson (MP), la levodopa (LD) in formulazione orale rappresenta il farmaco di riferimento.

Mediamente dopo 4-5 anni di trattamento con LD in somministrazione per via orale ed un controllo stabile della malattia compaiono alterazioni motorie rappresentate da fenomeni ipocinetici e da discinesie (fenomeni ipercinetici) che oscillano in funzione della variabilità dei livelli plasmatici di levodopa. Queste fluttuazioni motorie si traducono nel corso della giornata nell'alternanza di periodi (della durata di ore/minuti) associati ad un miglioramento dei sintomi motori (fase "ON") determinati dalla risposta alla levodopa e di periodi di risposta ridotta o sostanzialmente assente con ricomparsa dei sintomi coincidente con la fine dell'effetto della terapia (fase "OFF"). Con il progredire della malattia, quindi, la durata della

risposta terapeutica diventa più breve, la finestra terapeutica della LD si restringe e le fluttuazioni motorie, spesso imprevedibili, creano al paziente una grave disabilità.

Le alternative terapeutiche che consentono una stimolazione dopaminergica continua indicate dalle LG (NICE 2017 e SNLG 2013) nei pazienti in cui la MP è in fase avanzata e che non sono più adeguatamente controllati con la terapia orale sono rappresentate dalla:

- stimolazione cerebrale profonda (*deep brain stimulation* o DBS),
- somministrazione sottocutanea H24 di apomorfina (CAI);
- somministrazione digiunale di levodopa/carbidopa (LCIG) in gel attraverso il posizionamento chirurgico di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG-J) in maniera da bypassare i problemi di assorbimento gastrico e gastroparesi presenti negli stadi avanzati della MP.

Questo nuovo prodotto è formulato in soluzione che contiene per ogni ml: 240 mg di foslevodopa (levodopa-4'-monofosfato) e 12 mg di foscarbidopa (carbidopa-4'-monofosfato), profarmaci della LD/CD ed equivalenti a circa 170 mg di levodopa e a 9 mg di carbidopa (rapporto 20:1); la somministrazione è per infusione sottocutanea continua (24 ore al giorno) mediante pompa Vyafuser®, fornita in comodato d'uso gratuito dallo stesso produttore del farmaco.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione al commercio in seguito ad una procedura di Muto riconoscimento dalla Svezia. Gli studi principali valutati ai fini registrativi sono rappresentati da:

- uno studio di fase 1 randomizzato in aperto *crossover* su soggetti sani che ha valutato l'equivalenza cinetica fra la formulazione gel intestinale e per infusione sottocutanea (Studio M17-220 - Rosebraugh 2022);
- uno studio di fase 3 randomizzato ed in doppio cieco *dubble dummy* della durata di 3 mesi che ha confrontato la nuova formulazione somministrata per via SC con levodopa/carbidopa in formulazione orale (Studio M15-736 -Soileau 2022);
- un RCT di fase 3 randomizzato, multicentrico in aperto della durata di 12 mesi (ancora in corso) che si propone di valutare sicurezza e tollerabilità di fosLD/fosCD in infusione sottocutanea continua in pazienti con MP in fase avanzata con sintomi non adeguatamente controllati dalla terapia orale e con almeno 2,5 ore /die di tempo OFF (Studio M15-741 - NCT03781167).

Lo studio M17-220 ha arruolato 25 volontari sani e ha valutato in modo incrociato due regimi di somministrazione su 2 periodi (ognuno di 24 ore):

Regime A: foslevodopa/foscarbidopa in infusione sottocutanea continua per 24h (dose di carico 80/4mg fosLD/fosCD seguita da una infusione continua alla dose di 700/35mg fosLD/fosCD);

Regime B: L/C somministrata con sondino naso-digiunale alla dose di carico di 50/12.5mg LD/CD + somministrazione continua di 350/87.5mg LD/CD) per 16h seguita da due assunzioni di LD/CD orale (100/25mg LD/CD) a 18 e 21 ore dopo l'inizio della somministrazione di LCIG.

I parametri cinetici valutati erano C_{max}^{0-16} , AUC_{0-16} e AUC_{∞} e per ognuno di loro la differenza di esposizione alla LD fra i due regimi è risultata inferiore all'8% e ben contenuta all'interno dell'intervallo di equivalenza predefinito (0,8 – 1,25); inoltre nelle 24 ore si è osservata una concentrazione plasmatica (media) di LD sovrapponibile fra i due regimi.

L'RCT di fase 3 multicentrico in doppio cieco, *dubble dummy* ha valutato l'efficacia e sicurezza in 141 pazienti con MP non adeguatamente controllata divisi in due gruppi di trattamento:

1. fosLD/fosCD in infusione sottocutanea 24h/giorno + LD/CD in capsule orali di placebo (N=76)
2. LD/CD in capsule orali a rilascio immediato + placebo in infusione sottocutanea 24h/giorno (N= 69)

Il disegno dello studio prevedeva un periodo di screening ed un periodo di stabilizzazione della dose di levodopa/carbidopa orale della durata di 2-3 settimane.

I pazienti venivano inclusi nello studio se di età ≥ 30 aa, con MP responsiva a LC orale, in terapia con almeno 400 mg di LD o equivalenti (inibitori COMT), con fluttuazioni motorie non controllate (OFF) per almeno 2,5 ore/die per più di 3 giorni consecutivi.

Venivano esclusi dallo studio i pazienti sottoposti in precedenza a trattamenti di stimolazione cerebrale profonda, ad infusione di LD/CP in gel intestinale con sondino naso-digunale o trattati con altro farmaco per MP in infusione continua giornaliera; soggetti che in passato avevano sofferto di pregresse malattie della pelle (es. dermatite atopica, psoriasi) o in presenza di affezioni della pelle (acne, bruciate, tatuaggi, ecc) che a giudizio dello sperimentatore potevano interferire con la somministrazione del farmaco in studio.

L'esito primario, valutato alla 12° settimana, era la variazione dal baseline del tempo in ON senza discinesia fastidiosa (definita come somma del tempo normalizzato senza discinesia + T con discinesia NON fastidiosa) registrata dai pazienti nel loro diario.

Fra gli esiti secondari principali sono stati valutati in ordine gerarchico: la variazione dal basale alla settimana 12 del tempo in OFF, dello score della scala MDS-UPDRS II Parte II (attività motorie della vita quotidiana), acinesia mattutina.

Risultati. I pazienti arruolati in media avevano 66 anni e il 64% aveva oltre i 65 anni di età, il 67% aveva una MP diagnosticata da almeno 10 anni, il 62% aveva uno stadio clinico di malattia pari a 2 e il 24% pari a 3 secondo la scala di *Hoehn & Yahr*. La dose media di LC assunta dai pazienti era di 1.000 mg/die, il tempo passato in OFF era mediamente di 6 ore/die e di 9 ore/die il tempo con discinesia non fastidiosa.

Dopo 12 settimane di trattamento, la nuova formulazione di LD/CD somministrata per via SC ha aumentato il tempo in ON senza discinesie fastidiose in modo statisticamente significativo rispetto alla somministrazione di LD/CD, assunta per via orale, + 2,72 ore vs + 0,97 rispettivamente; la differenza osservata era di +1,75 ore (IC95% 0,46 - 3, 05) a favore della nuova formulazione. Questi risultati si sono osservati già a partire dalla prima valutazione post-basale e si sono mantenuti per tutta la durata di 12 settimane dello studio.

Rispetto agli esiti secondari il periodo in OFF è stato ridotto in modo statisticamente significativo con la somministrazione di fosLD/fosCD in infusione sottocutanea (Diff. -1,79 ore [IC95% da -3,03 a -0,54] mentre i restanti esiti secondari non sono stati valutati con la statistica considerato che la variazione dal baseline della scala MDS-UPDRS II Parte II non aveva raggiunto la significatività.

Sicurezza

Gli EA più frequenti osservati in questi studi sono stati quelli legati alla via di somministrazione sottocutanea e quindi reazioni al sito d'infusione, nella maggior parte dei casi di entità non grave. Nello specifico si trattava di eritema, cellulite batterica, noduli, edema o dolore. Altri EA osservati frequentemente sono stati allucinazioni, cadute, ansia e vertigini. La frequenza di tutti gli EA è dose dipendente.

Nell'insieme il profilo di sicurezza di fosLD/fosCD nonostante sia basato su dati provenienti da un campione ristretto di pazienti trattati per un periodo breve, sembra essere sostanzialmente sovrapponibile a quello di Duodopa LCIG tranne che per gli EA correlati alla via di somministrazione.

2.6 Completamento della valutazione di inclisiran: la proposta del Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento delle dislipidemie

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di inclisiran per l'uso nel trattamento di pazienti adulti con "ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o ad una statina associata ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata della terapia in corso, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata".

Il farmaco è classificato in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: cardiologo, internista, endocrinologo, neurologo), PHT. La prescrizione a carico del SSN deve avvenire da parte dei Centri per le dislipidemie, già individuati per la prescrizione degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 attraverso il relativo Piano terapeutico web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia del Farmaco.

La CRF ha condiviso le considerazioni formulate dal Gruppo di lavoro farmaci cardiovascolari – farmaci per il trattamento delle dislipidemie. In particolare, inclisiran rappresenta una ulteriore opzione rispetto agli

anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, con i quali condivide i setting clinici di utilizzo ed i criteri di rimborsabilità SSN.

A differenza degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, attualmente per inclisiran sono disponibili prove di efficacia sulla riduzione dei livelli di LDL-colesterolo, mentre non sono disponibili i risultati di studi che ne abbiano valutato gli effetti in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e la sicurezza d'uso a lungo termine.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco aveva valutato inclisiran nella riunione del 17 novembre 2022 (si veda il relativo verbale al link: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_17-novembre-2022-approvato.pdf) ed aveva sospeso il parere rispetto all'inserimento in PTR al fine di definirne il posto in terapia rispetto agli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, avvalendosi del Gruppo di lavoro farmaci cardiovascolari – farmaci per il trattamento delle dislipidemie.

Tenuto conto del parere del Gruppo di lavoro, la CRF ha completato la valutazione di inclisiran e si è espressa rispetto al suo inserimento in PTR.

3.1 Aggiornamento rispetto al procedimento in corso relativamente al collocamento dei prodotti a base di CBD nelle tabelle degli stupefacenti

La Commissione Regionale del Farmaco è stata informata rispetto allo stato di avanzamento del procedimento in corso relativamente al collocamento dei prodotti a base di CBD nelle tabelle degli stupefacenti rispetto a quanto comunicato nella riunione del 16 novembre 2023 (si veda il relativo verbale). In particolare, il TAR del Lazio ha ritenuto di rinviare l'esame di merito, che avrebbe dovuto tenersi nella seduta di gennaio 2024 (vedi verbale della riunione della CRF del 16 novembre 2023), alla seduta fissata per il 16 settembre 2024, in attesa di acquisire il parere dell'Istituto Superiore di Sanità.

4.1 Natalizumab in formulazione per uso sottocutaneo

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco affida al Gruppo di lavoro sulla sclerosi multipla (SM) – Sottogruppo farmaci per il trattamento della SM il mandato di definire il posto in terapia della formulazione per uso sottocutaneo di natalizumab.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 01 luglio 2024