



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 18 settembre 2019 ore 14:30 - 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott.ssa Valeria Tugnoli.

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi, Dott.ssa Maria Chiara Silvani

VALUTAZIONE FARMACI

1.1. Tisagenlecleucel - terapia cellulare/genica con CAR-T per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva
- Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, inserisce in PTR (in una apposita sezione per terapie geniche/cellulari) il prodotto per terapia genica CAR-T: tisagenlecleucel per il trattamento:

- del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica in pazienti adulti;
- della leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva e in pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Il prodotto tisagenlecleucel, non è un farmaco tradizionale, ma una terapia cellulare parte di un processo produttivo individuale caratterizzato da varie fasi (inizia con la leucoaferesi, continua con la processazione e si conclude con la somministrazione al paziente). Il processo autorizzativo comunque, è sovrapponibile a quello di un farmaco tradizionale e ha previsto un'autorizzazione EMA e un'AIC (Autorizzazione all'immissione in commercio). È stato designato farmaco orfano e autorizzato da EMA, nel giugno 2018; ha ricevuto la rimborsabilità da AIFA, classificato come H OSP ad agosto 2019. Gli è stato riconosciuto il requisito di innovatività piena per entrambe le indicazioni; è prevista la compilazione di un registro web AIFA (GU n. 188 del 12/08/2019).

Per le peculiarità evidenziate, la CRF decide di creare una apposita sezione del PTR dedicata alle terapie geniche/cellulari, ove inserire tisagenlecleucel.

Con delibera regionale n. 1134 del 08/07/2019 è stata individuata l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Unità Operativa Complessa di Ematologia - quale Centro Hub per l'utilizzo delle terapie avanzate CAR-T per i pazienti dell'Emilia-Romagna.

Successivamente con determina n. 14293 del 01/08/2019 è stata costituita una "Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T nella regione Emilia-Romagna (Commissione CAR-T) col compito di supportare l'Amministrazione regionale nel perseguimento dei seguenti obiettivi:

- individuare i criteri di selezione per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento CAR T (pazienti candidabili)
- condividere le modalità di invio dei pazienti candidabili al centro abilitato al trattamento

- definire i criteri per individuare le modalità di accesso ai servizi nelle diverse fasi del trattamento dei pazienti candidati al trattamento
- definire il piano attuativo di gestione dei tempi d'attesa per garantire in modo equo l'erogazione dei trattamenti nei tempi utili al raggiungimento dei migliori risultati clinici e in armonia con eventuali indicazioni nazionali
- definire il fabbisogno regionale sulla base dei dati epidemiologici e individuare le eventuali criticità nell'offerta terapeutica
- promuovere in maniera condivisa la collaborazione dei servizi e dei professionisti coinvolti nelle varie fasi del trattamento
- definire i criteri di follow-up clinico e di monitoraggio delle attività del centro abilitato al trattamento."

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

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Lo studio clinico che ha portato alla registrazione della terapia con tisagenlecleucel (cellule T vitali CAR positive) per il trattamento **del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica** è lo studio Juliet (Schuster SJ et Al. NEJM 2019).

Si tratta di uno studio multicentrico, di fase 2, non controllato, che ha incluso 165 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, comprendenti rituximab e antracicline. I pazienti potevano essere recidivati dopo trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche o considerati ineleggibili ad esso. Sono stati inclusi anche pazienti con DLBCL trasformato da linfoma follicolare (linfoma a cellule B di alto grado con riarrangiamenti MYC).

Dei 165 pazienti inclusi, 111 hanno ricevuto l'infusione dei Linfociti T manipolati "CAR-T cell", ovvero i linfociti T autologhi, modificati geneticamente mediante un vettore lentivirale per esprimere il recettore chimerico per l'antigene specifico CD19 presente sulle cellule tumorali.

Dei 111 pazienti infusi e analizzati (Safety/full analysis set- **FAS**), 95 pazienti hanno ricevuto l'infusione di tisagenlecleucel prodotto nel sito americano (coorte principale) e 16 l'infusione di CAR-T ottenuto nel sito produttivo europeo (coorte A). La registrazione del farmaco si basa esclusivamente sui risultati ottenuti dalla coorte principale.

L'esito principale era il miglior tasso di risposta globale (risposta completa+parziale, secondo classificazione di Lugano) valutata da una commissione indipendente. Esiti secondari erano: durata della risposta, overall survival, sicurezza (secondo i criteri CTCAE 4.03; il grado di tossicità della sindrome da rilascio di citochine misurato attraverso la University of Pennsylvania grading scale).

L'ipotesi nulla era costituita da un tasso di risposta obiettiva (ORR) $\leq 20\%$.

Risultati: dei 165 pazienti arruolati, 50 hanno interrotto lo studio prima di ricevere l'infusione, 12 perché non avevano ottenuto una produzione adeguata di CAR-T cell, 38 per altri motivi (principalmente per progressione/morte); tale risultato viene commentato dagli autori come conseguenza della limitata capacità di produzione all'inizio dello studio), 4 pazienti erano in attesa dell'infusione al tempo dell'analisi. Fra i pazienti non infusi, una maggiore percentuale riguardava pazienti con DLBCL refrattario all'ultima terapia.

Le caratteristiche al baseline dei pazienti della **FAS population** (111 paz.) mostravano un'età mediana di 56 anni, ECOG *Performance Status* **0** nel 55% e **1** nel 45% dei casi; erano prevalentemente in stadio IV (56%). Per il 79% la diagnosi era di DLBCL non altrimenti specificato, per 19% di linfoma follicolare trasformato (2% altro). Rispetto alle precedenti terapie effettuate, il 44% dei pazienti aveva ricevuto 2 precedenti terapie, il 52% ne aveva ricevute da 3 a 6. Il 45% era recidivato dopo l'ultima terapia, il restante 55% era DLBCL refrattario. Il 49% dei pazienti inclusi era stato sottoposto ad un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Fra i 111 pazienti che hanno ricevuto l'infusione, il tempo mediano dall'arruolamento all'infusione è stato di 54 giorni (30-92 gg), il tempo mediano dall'infusione alla 1° analisi è stato di 14 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto una infusione singola di tisagenlecleucel (dose mediana di 3×10^8 cellule T vitali CAR positive). Il 93% dei pazienti ha ricevuto una chemioterapia di linfo-deplezione, prima dell'infusione.

L'analisi di efficacia è avvenuta sui pazienti della coorte principale (95 pazienti) che avevano un follow-up di 3 mesi o più prima del data cut off, quindi su 93 pazienti, (2 pazienti non avevano il follow up minimo di prima del cut off dello studio). In questa popolazione, la **migliore risposta globale** è stata del **52%** (48/93

pazienti) (95%CI: 41%-62%), il 40% ha ottenuto una risposta completa e il 12% una risposta parziale. Il tasso di risposta completa e parziale a 3 mesi è stato del 38% e 32% rispettivamente; a 6 mesi del 33% e del 29%. Le risposte ottenute non differivano fra i pazienti che avevano ricevuto diversi tipi di chemioterapia linfodepletiva, la risposta è stata coerente per tutti i sottogruppi demografici e prognostici dei pazienti in studio. La miglior risposta globale nella ITT population, considerando anche i pazienti che non avevano ricevuto l'infusione (n.165 pazienti) principalmente per motivi di progressione o morte, è stata del **34%** (95%CI: 27%-42%).

A 14 mesi dall'infusione **la durata mediana della risposta** (nei 48 pazienti complessivi che hanno ottenuto una risposta) non è stata raggiunta. La probabilità di mantenere la risposta a 12 mesi è stata del 79% in chi ha ottenuto una risposta completa e del 65% in chi ha avuto una risposta parziale.

La Progression Free Survival mediana non è stata raggiunta nei pazienti con risposta completa o parziale a 3 mesi, la probabilità di essere liberi da progressione a 12 mesi in tali pazienti è stata del 83%.

La overall survival mediana nella FAS population (111 paz. Infusi) è stata di 12 mesi, con un tasso di sopravvivenza a 12 mesi 49%. **La overall survival mediana** nei pazienti con risposta completa o parziale non è stata raggiunta, la probabilità di sopravvivenza in tale sottopopolazione a 12 mesi è stata del 90%.

Il tasso di sopravvivenza a 12 mesi nella popolazione ITT (165 pazienti inclusi) è stato del 40%, con una Overall Survival mediana di 8.3 mesi.

Per quanto riguarda gli **esiti di sicurezza**, l'analisi della safety/FAS population (111 paz. Infusi) ha evidenziato un tasso di eventi avversi di grado 3-4 pari al 89%, per il 63% considerati correlati al trattamento. Gli eventi avversi più comuni, di qualsiasi grado, sono stati: sindrome da rilascio di citochine (58%), anemia (48%), piressia (35%), riduzione della conta dei neutrofili (33%), diarrea (32%). Fra gli eventi avversi di grado 3-4, di particolare interesse osservati entro le 8 settimane dall'infusione, sono stati rilevati: sindrome da rilascio di citochine (22%), citopenia non risolta entro il 28° giorno (32%), infezioni (20%), eventi neurologici (12%), neutropenia febbrile (15%).

Il tempo mediano all'insorgenza della sindrome di rilascio di citochine è stato di 3 giorni, con una durata mediana di 7 giorni. Il 24% dei pazienti con questo evento avverso è stato gestito in terapia intensiva, il 14% ha ricevuto tocilizumab, il 10% tocilizumab e glucocorticoidi; nessun paziente ha ricevuto più di due dosi di tocilizumab. La gestione di questo evento avverso grave è avvenuta in ogni sito attraverso l'uso di un algoritmo protocollo-specifico da parte di personale qualificato, ed è stato controllato senza eventi fatali.

In riferimento all'indicazione d'uso nei pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età, con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, le prove di efficacia e sicurezza derivano dallo studio registrativo Eliana (Maude SL et al NEJM 2018). Anche in questo caso si tratta di uno studio di fase 2, a braccio singolo, condotto in pazienti pediatrici o giovani adulti con LLA a cellule B, CD19+, recidivata o refrattaria; potevano essere inclusi pazienti che alla diagnosi avevano da 3 a 21 anni di età e che presentavano il 5% di blasti midollari allo screening. Erano esclusi i pazienti che avevano precedentemente ricevuto farmaci anti CD-19 (es. blinatumomab). **L'esito primario** era il tasso di remissione globale (ORR), definito come il tasso della migliore risposta, sia della remissione completa che della remissione completa con recupero ematologico incompleto entro 3 mesi, valutato da una commissione indipendente.

Esiti secondari erano: tasso di remissione completa o remissione completa con recupero ematologico incompleto con malattia minima residua (MRD) non determinabile (<0,01%), la durata della remissione, *Event free survival* (tempo dalla randomizzazione al primo evento verificatosi, inteso come: nessuna risposta, recidiva prima dei 28 gg, recidiva dopo remissione completa o remissione completa con recupero ematologico incompleto), sopravvivenza globale, cinetica cellulare, sicurezza.

Risultati: Dei 92 pazienti inclusi nello studio, 75 hanno ricevuto l'infusione di tisagenlecleucel, i rimanenti 17 pazienti non hanno potuto ricevere l'infusione: 7 pazienti per problemi legati alla produzione di tisagenlecleucel, 7 per decesso e 3 per eventi avversi.

La popolazione analizzata era costituita quindi dai 75 pazienti infusi e per i quali era disponibile un follow up di 3 mesi dall'infusione.

Il tempo mediano all'infusione è stato di 45 giorni (30-105 gg), il follow-up mediano della popolazione analizzata è stato di 13,1 mesi. All'ingresso nello studio, l'età mediana dei pazienti era di 11 anni (3-23 anni), la percentuale mediana di blasti midollari era del 74% (5-99%), i pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 precedenti terapie, il 61% era stato sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali

ematopoietiche. I pazienti hanno ricevuto una dose mediana, aggiustata per il peso corporeo, di $3,1 \times 10^6$ di tisagenlecleucel (cellule T vitali CAR positive). Il 96% ha ricevuto una chemioterapia di linfo-deplezione, prima dell'infusione.

L'analisi di efficacia sui 75 pazienti che hanno ricevuto l'infusione e con un follow-up di almeno 3 mesi, ha mostrato un **tasso di remissione globale** dell'81% (61/75 pazienti). Il 60% ha avuto una remissione completa, il 21% una remissione completa con recupero ematologico incompleto.

L'analisi ITT, comprendente anche i pazienti che non avevano ricevuto l'infusione (92 pazienti), ha mostrato un tasso di remissione globale del 66%. Fra i 61 pazienti che hanno ottenuto una remissione, con o senza recupero ematologico incompleto, **la durata mediana della risposta** non è stata raggiunta. La **percentuale di pazienti liberi da recidiva**, fra quelli con risposta, è stata dell'80% a 6 mesi e del 59% a 12 mesi. Il tasso di **event free survival** è stato del 73% a 6 mesi e del 50% a 12 mesi, la mediana di event free survival non è stata raggiunta. 8 pazienti sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, includendo 2 pazienti con malattia minima residua e 2 con recupero di cellule B entro 6 mesi dall'infusione. Al tempo della sottomissione dell'articolo, tutti i pazienti sottoposti a trapianto allogenico erano vivi, 4 senza recidiva e 4 con stato di recidiva non noto.

Il **tasso di sopravvivenza**, fra i 75 pazienti infusi, è stato del 90% a 6 mesi e del 76% a 12 mesi (mediana di OS non riportata). Fra i pazienti che hanno ottenuto una risposta al 28° giorno e che potevano essere valutati per la cinetica cellulare, la durata mediana della persistenza ematica di tisagenlecleucel è stata di 168 giorni, con un range che variava da 20 a 617 giorni. Tutti i pazienti con risposta avevano ottenuto un'aplasia delle cellule B, la persistenza dell'aplasia delle cellule B a 6 mesi è stata dell'83%.

L'analisi di sicurezza è stata condotta sui 75 pazienti infusi. Il 95% dei pazienti ha riportato eventi avversi considerati dallo sperimentatore correlati a tisagenlecleucel. Gli eventi avversi di grado 3-4, correlati al farmaco, si sono osservati in 55/75 pazienti (73%). Fra gli eventi avversi di grado 3-4 verificatisi entro le prime 8 settimane dall'infusione, di particolare interesse, sono stati osservati: sindrome da rilascio di citochine (46%), citopenia non risolta entro il 28° giorno (16%), eventi neurologici (13%, tra cui nessun evento di edema cerebrale), tumor lysis syndrome (4%), infezioni (3%), neutropenia febbrile (3%). Gli eventi neurologici gravi si sono verificati più frequentemente durante la sindrome da rilascio di citochine o poco dopo la sua risoluzione. Il tempo mediano all'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine è stato di 3 giorni, con una durata mediana di 8 giorni. Il 47% dei pazienti è stato ricoverato in terapia intensiva per la gestione di questo evento avverso grave, con una permanenza mediana di 7 giorni. Nel 37% dei casi è stato utilizzato tocilizumab per la gestione dell'evento. Complessivamente sono stati osservati 19 decessi dopo l'infusione di tisagenlecleucel, la mortalità entro 30 giorni dall'infusione ha riguardato 2 pazienti (1 paziente per emorragia cerebrale e 1 per progressione di LLA a cellule B); la mortalità dopo 30 giorni dall'infusione ha riguardato 17 pazienti principalmente dovuta a progressione di malattia.

1.2. Aggiornamenti sulle valutazioni GReFO

Farmaci per la terapia ormonale del tumore mammario localmente avanzato/metastatico in pazienti con recettori ormonali positivi (RO) e recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER-2) negativo.

DECISIONI DELLA CRF

La CRF approva le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO sui trattamenti a base di inibitori delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6) disponibili.

L'inserimento in PTR di abemaciclib e dell'estensione delle indicazioni terapeutiche di ribociclib, con relative raccomandazioni, diverranno effettive appena saranno pubblicate in Gazzetta Ufficiale le determinazioni relative alla rimborsabilità e in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. La raccomandazione verrà resa disponibile ai fini della valutazione di eventuali richieste di utilizzo per singolo caso alle Commissioni di Area Vasta.

1.3. Rivaroxaban 10 mg nella profilassi delle recidive di TVP ed EP di lunga durata (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP) e aggiornamento del Documento sull'uso dei NAO nel trattamento della TVP/EP e nella profilassi delle recidive.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il dosaggio di 10 mg di rivaroxaban nella profilassi a lungo termine delle recidive di TVP/EP (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP), derivanti dallo studio EINSTEIN CHOICE inserisce la estensione delle indicazioni di questo dosaggio in PTR.

La CRF dà mandato al Gruppo di Lavoro sui farmaci cardiovascolari - Gruppo NAO di:

- aggiornare il Documento PTR n. 303 "I nuovi anticoagulanti orali (NAO) nel trattamento del tromboembolismo venoso e nella prevenzione delle recidive"
- aggiornare i Piani SOLE per la prescrizione dei NAO per tale indicazione, in modo da renderli coerenti con le tempistiche di rivalutazione dei pazienti ai fini della prosecuzione del trattamento previsti dalle Linee Guida sul trattamento della TVP/EP e sulla profilassi delle recidive dopo un primo evento.

Rispetto alla prescrizione immediata del Rivaroxaban da 10 mg attraverso i Piani terapeutici SOLE dovrà essere attivata la possibilità di accesso tramite gli attuali piani terapeutici regionali.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Sulla base dei risultati dello studio EINSTEIN CHOICE, EMA ha autorizzato la modifica della posologia di rivaroxaban nella profilassi di "lunga durata" delle recidive di TVP/EP. In particolare, è attualmente previsto che, quando è indicata una profilassi delle recidive di TVP ed EP di lunga durata (dopo il completamento di una terapia di almeno 6 mesi per TVP o EP), la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti considerati ad alto rischio di TVP o EP recidivante, come quelli con comorbidità complicate o che hanno manifestato TVP o EP recidivante in corso di profilassi di lunga durata con Xarelto 10 mg una volta al giorno, deve essere presa in considerazione una dose di Xarelto di 20 mg una volta al giorno.

L'indicazione in oggetto per il dosaggio di 10 mg è stata ammessa alla rimborsabilità a marzo 2019 (GU n. 55 del 06.03.2019).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Lo studio EINSTEIN CHOICE è un RCT multicentrico, in doppio cieco, che ha arruolato 3.365 pazienti adulti, con diagnosi confermata di TVP prossimale sintomatica o embolia polmonare (EP), trattati per 6-12 mesi con anticoagulanti (es. AVK, NAO). I pazienti sono stati randomizzati a proseguire la profilassi con uno dei 2 dosaggi di rivaroxaban (20 mg/die o 10 mg/die) o con ASA 100 mg/die.

Oltre la metà dei pazienti arruolati nello studio aveva avuto un primo evento di TVP/EP "provocato" ed era quindi definibile come a basso rischio di recidiva; il fatto che gli eventi tromboembolici fossero provocati o spontanei non rappresentava un elemento di stratificazione della popolazione arruolata.

Il 43% dei pazienti proveniva da un precedente trattamento con eparina e/o AVK; il 22% con soli NAO; il 25,6% con un'eparina + NAO.

L'obiettivo dello studio era di dimostrare la superiorità di entrambi i dosaggi di rivaroxaban rispetto ad ASA, mentre lo studio non era potenziato per confrontare i due dosaggi di rivaroxaban.

L'esito primario di efficacia era un endpoint composito rappresentato da: recidiva di tromboembolismo (TVP / EP) sintomatico, fatale o non fatale, inclusi i decessi per causa non definita rispetto ai quali non può essere esclusa una EP.

L'esito primario di sicurezza era rappresentato dalla incidenza di sanguinamenti maggiori.

Lo studio è durato 12 mesi.

Principali risultati:

Frequenza di recidiva di tromboembolismo (TVP / EP) sintomatico, fatale o non fatale (esito primario di efficacia): la frequenza di recidiva è stata dell'1,5% nel braccio rivaroxaban 20 mg/die (R20), dell'1,2% nel braccio rivaroxaban 10 mg/die (R10) e del 4,4% nel braccio ASA. Entrambi i dosaggi di rivaroxaban sono risultati superiori ad ASA. L'HR per il confronto R20 vs ASA è stato di 0,34 (95% CI da 0,20 a 0,59); HR per il confronto R10 vs ASA è stato di 0,26 (95% CI da 0,14 a 0,47).

Sanguinamenti maggiori: si è verificato un sanguinamento maggiore nello 0,5% dei pazienti nel braccio R20, nello 0,3% dei pazienti nel braccio R10 e nello 0,3% dei pazienti nel braccio ASA. La differenza verso ASA non è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi (HR R20 vs ASA 2,01, 95% CI da 0,5 a 8,04; HR R10 vs ASA 1,64, 95% CI da 0,39 a 6,84).

La CRF dopo aver valutato i risultati dello studio EINSTEIN CHOICE ha osservato che:

- entrambi i dosaggi di rivaroxaban si sono dimostrati superiori all'ASA nella profilassi, mentre non emerge dallo studio un chiaro beneficio in termini di riduzione del rischio di sanguinamenti maggiori per nessuno dei 2 dosaggi del NAO;
- la popolazione arruolata nello studio comprendeva una maggioranza di pazienti (fino al 60%) in cui il primo evento tromboembolico era definito "provocato". In questa popolazione di pazienti, in assenza di ulteriori elementi predittivi di un rischio aumentato di recidiva le LG non raccomandano la prosecuzione della profilassi oltre i 3-6 mesi;
- i pazienti a rischio più elevato (pazienti con necessità di proseguire la terapia anticoagulante a dosi terapeutiche o necessità di terapia antiaggregante) sono stati esclusi dallo studio;
- nei pazienti che necessitano di proseguire la profilassi antitrombotica a lungo termine, le principali LG internazionali raccomandano che ciò avvenga con un NAO o un AVK;
- entrambi gli elementi sopra riportati limitano la trasferibilità dei risultati dello studio;

Pur con i limiti indicati e nel rispetto delle raccomandazioni delle principali linee guida, l'utilizzo del rivaroxaban 10 mg rappresenta una opportunità in particolare per i pazienti che per la presenza di TVP o EP non provocata o in generale ad alto rischio di recidiva necessitano di proseguire il trattamento anticoagulante oltre i 3-6 mesi iniziali.

Inoltre:

- da una analisi delle prescrizioni di NAO per la indicazione trattamento degli episodi di TVP ed EP e profilassi delle recidive presenti nel database SOLE risulta che oltre l'80% dei pazienti che hanno avuto una prescrizione tra gennaio 2017 e maggio 2019 ha proseguito il trattamento per almeno 6 mesi e di questi oltre la metà oltre un anno;
- come definito da AIFA in fase di negoziazione i Piani terapeutici possono avere la durata massima di 1 anno e ciò può influire sulle tempistiche di rivalutazione dei pazienti ai fini della prosecuzione del trattamento.

Pertanto, la CRF ha deciso di affidare al Gruppo di Lavoro sui farmaci cardiovascolari – Gruppo NAO la revisione della Scheda di valutazione sui NAO per l'uso nel tromboembolismo (Documento PTR n. 303) e di rivedere contestualmente i Piani SOLE per la prescrizione di questi farmaci in modo da renderli coerenti con le tempistiche di rivalutazione dei pazienti ai fini della prosecuzione del trattamento previsti dalle Linee Guida sul trattamento della TVP/EP e sulla profilassi delle recidive dopo un primo evento.

1.4. Semaglutide per il trattamento del diabete mellito di tipo 2

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di semaglutide in penna pre-riempita da 0,25 mg - 0,50 mg - 1 mg in formulazione sottocutanea mono settimanale, per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete, secondo i criteri di eleggibilità/rimborsabilità definiti da AIFA nel PT per i GLP-1 analoghi. È previsto che la redazione del PT avvenga a carico delle strutture diabetologiche individuate dalle Regioni, con una validità temporale massima di 12 mesi; durante tale periodo la continuità di prescrizione può essere affidata al MMG.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Semaglutide (SEMA) è stata autorizzata da EMA per il trattamento del DM di tipo 2, nei pazienti non adeguatamente controllati, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- come monoterapia quando l'uso di MTF è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni,
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

È rimborsata SSN secondo i criteri previsti dal piano terapeutico cartaceo per la prescrizione di GLP-1 analoghi elaborato da AIFA, in duplice o triplice terapia di associazione con farmaci ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfaniluree, pioglitazone) e con insulina basale (duplice terapia o triplice terapia comprendente anche metformina).

L'uso del farmaco si colloca genericamente nel contesto individuato dalle raccomandazioni riportate nel documento "Linee guida terapeutiche n. 5: Nuovi farmaci per la cura del diabete, con particolare riferimento a incretino-mimetici (DPP-4 e GLP-1 a.) e gliflozine (SGLT-2 i.)" (Documento PTR n. 173, aggiornamento di maggio 2016). Per l'uso prevalente, a parità di condizioni cliniche, si dovranno considerare anche i costi (vedi Tabella 1)

Tabella 1. Confronto tra i GPL-1a disponibili sulla base prezzo di acquisto di una penna, equivalente al costo di un mese di un trattamento, alla dose media di mantenimento indicata in scheda tecnica. Aggiornamento a ottobre 2019.

GLP-1 a	Posologia	Prezzo unitario di acquisto al netto degli sconti di legge e negoziati
somministrazione giornaliera		
Liraglutide (L)	1,2 mg QD	meno costoso
	1,8 mg QD	+ 50% vs L
Lixisenatide	20 mcg QD	+ 3% vs L
Exenatide IR	5 mcg- 10 mcg BID	+ 10% vs L
somministrazione settimanale		
Exenatide RP (E)	2 mg QW	meno costoso
Dulaglutide	0,75-1,5 mg QW	+ 3% vs E
Semaglutide	0,25-0,50-1 mg QW	+ 9% vs E

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Nei principali studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco in add-on (duplice o triplice terapia) a ipoglicemizzanti orali (MET, SU, PIO) o insulina basale, semaglutide (SEMA) 1mg e 0,5 mg QW è stata confrontata con:

- altri analoghi GLP-1 come exenatide RP 2mg QW o dulaglutide 0,75-1,5 mg QW (studi SUSTAIN-3 e SUSTAIN-7)
- DPP-4 come sitagliptin 100 mg/die (studio SUSTAIN-2)
- insulina basale (studio SUSTAIN-4)
- placebo in add-on ad insulina basale \pm MET (SUSTAIN-5)

Negli studi SUSTAIN-3 e SUSTAIN-7, SEMA, rispettivamente alla dose di 1 mg sc QW nel primo e alla dose di 1 mg o 0,5 mg sc QW nel secondo, ha mostrato di essere non inferiore a exenatide RP mg QW (SUSTAIN-3) e dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg QW (SUSTAIN-7) nel ridurre la percentuale di HbA1c dal baseline a 56 e 40 settimane; la differenza assoluta fra i GLP1 in studio rispetto alla riduzione di Hb glicata era inferiore all'1%. Rispetto alla variazione di peso dal baseline (esito 1° confermativo), i paz. trattati con semaglutide hanno ottenuto una maggior riduzione di peso di circa 3-4 kg rispetto ai comparator della stessa classe. La percentuale di pz che hanno raggiunto l'Hb1c <7% senza ipoglicemia grave e nessun aumento di peso (esiti secondari per entrambi gli studi) è risultata significativamente superiore con SEMA rispetto a exenatide RP e dulaglutide.

Anche nello studio di confronto con il DPP-4 sitagliptin 100 mg/die, SEMA 0,5 mg e 1 mg QW ha dimostrato la non inferiorità con una differenza nella riduzione della glicata dal baseline rispettivamente di -0,77% e -1,6% a favore di SEMA, dopo 56 sett di trattamento in add-on a terapia standard (MET \pm PIO). In questo studio la maggiore riduzione di peso ottenuta da SEMA era di 2 kg con la dose più basse e di 4 kg con quella più alta.

In add-on ad insulina basale \pm MET, SEMA 0,5 mg QW è risultata significativamente superiore a placebo nel controllo della glicata a 30 sett. (-1,35 [IC95% -1,61 -1,10]) (SUSTAIN-5)

In questi studi il profilo di sicurezza di semaglutide è risultato in linea con quello degli altri analoghi GLP-1 e gli effetti collaterali più frequentemente riportati ($\geq 5\%$) sono stati di tipo gastro-intestinale come nausea, diarrea e vomito.

Infine nello studio SUSTAIN 6, SEMA è stata valutata rispetto alla terapia standard (insulina basale \pm rapida/premiscelata, MET, SU, TDZ) in pazienti adulti di età > 50 anni con storia di malattia CV (pregresso evento CV, cerebrovascolare o vascolare periferico), scompenso cardiaco, insufficienza renale di grado >3 (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) e se di età >60 aa in presenza di almeno un fattore di rischio CV (microalbuminuria o proteiuria persistenti, ipertensione e ipertrofia ventricolare sn, ecc). L'esito primario valutato a 102 settimane era composito e cioè il n. di pazienti con un evento di morte CV oppure infarto miocardico non fatale (incluso quello silente) oppure ictus non fatale. SEMA è risultata non inferiore alla terapia standard (margine di non inferiorità -1,8%) (HR 0,74 [IC95% da 0,58 a 0,95]) sull'esito composito ma quando valutata rispetto ai singoli eventi la significatività statistica è stata raggiunta solo sulla riduzione del rischio di ictus non fatale (HR 0,61 [IC95% da 0,38 a 0,99]).

In questo RCT semaglutide ha mostrato maggiori interruzioni del trattamento per EA principalmente gastro-intestinali come nausea e vomito e la stessa frequenza di ipoglicemie rispetto alla terapia standard tuttavia il dato è solo descrittivo.

1.5. Capsaicina 8% cerotto: estensione di indicazioni al trattamento del dolore neuropatico periferico

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce il cerotto di capsaicina all'8% in PTR per la nuova indicazione "trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti da solo o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del dolore". La Commissione conferma la prescrizione da parte delle strutture aziendali dotate di funzione per la terapia analgica e in grado di garantire la presenza di un anestesista, che deve avvenire mediante la compilazione della Scheda di prescrizione cartacea definita da AIFA (GU n. 209 del 06.09.2019).

Contestualmente la CRF decide di eliminare dal PTR il documento n. 150 (scheda di valutazione relativa a capsaicina nella precedente indicazione) in quanto ormai superata.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Il cerotto di capsaicina all'8% è stato autorizzato nel 2011 con indicazione nel trattamento del dolore neuropatico periferico nei pazienti non diabetici (da solo o in associazione); il farmaco è stato inserito in PTR a dicembre 2011 riservandone l'uso ai "pazienti con nevralgia post erpetica non adeguatamente controllati con le opzioni di prima e seconda linea e dolore persistente da almeno 6 mesi limitando la prescrizione alle strutture aziendali dotate di funzione per la terapia analgica e in grado di garantire la presenza di un anestesista", tenuto conto del fatto che le opzioni terapeutiche per la gestione del dolore neuropatico post erpetico erano limitate e che spesso tali pazienti non rispondono efficacemente alle terapie di prima e seconda linea o ottengono un controllo del dolore solo a dosaggi che sono associati ad effetti collaterali sistemici.

All'epoca dell'inserimento in PTR infatti la registrazione mediante procedura centralizzata EMA, limitata dalla stessa Agenzia al trattamento del dolore neuropatico cronico nei **pazienti NON diabetici**, era basata su 4 RCT principali di cui 2 condotti in pazienti con nevralgia post-erpetica e 2 in pazienti con dolore neuropatico periferico HIV-correlato, che comprendevano tale setting di pazienti.

Nel 2015 EMA ha autorizzato la estensione delle indicazioni del cerotto al trattamento del dolore neuropatico periferico anche nei **pazienti DIABETICI** sulla base dei risultati di un RCT condotto in pazienti diabetici con dolore neuropatico da neuropatia diabetica periferica. Tale estensione, che integra la precedente indicazione terapeutica del 2011 estendendola ai pazienti diabetici, è stata negoziata da AIFA nel 2019 ed è stata definita una scheda di prescrizione cartacea.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La revisione sistematica Cochrane del 2017 (update della precedente pubblicata nel 2013) ha valutato efficacia e sicurezza del cerotto di capsaicina 8% nel trattamento del dolore neuropatico cronico nell'adulto (Derry S, et al. 2017).

La revisione ha incluso tutti gli studi registrativi principali del cerotto di capsaicina.

Tra gli esiti primari sono stati valutati la percentuale di pazienti con riduzione del punteggio del dolore (scala NPRS) $\geq 30\%$ e la percentuale di pazienti con riduzione del punteggio del dolore (scala NPRS) $\geq 50\%$, esiti considerati clinicamente rilevanti per il paziente.

Principali risultati:

La RS ha incluso complessivamente 8 RCT per un totale di 2.488 pazienti; in 2 studi (tra cui lo studio STEP), il comparator era rappresentato dal placebo mentre negli altri 6 studi (tra cui i 2 registrativi principali condotti in pazienti con nevralgia postherpetica) il comparator era rappresentato da un cerotto allo 0,04% di capsaicina, appositamente prodotto al fine di mantenere il cieco.

La RS ha applicato il metodo GRADE per la valutazione della qualità delle prove. Gli studi sono stati considerati complessivamente di buona qualità metodologica.

Per quanto riguarda gli outcome di efficacia, la qualità è stata abbassata di 1-3 punti per incompletezza dei dati, imprecisione delle stime, possibile publication bias.

a. Efficacia:

nevralgia postherpetica (4 RCT, 1.272 pazienti): sia ad 8 che a 12 settimane dal trattamento la differenza assoluta rispetto al comparator (capsaicina cerotto allo 0,04%) in termini di percentuale di pazienti che hanno avuto un miglioramento del punteggio relativo al dolore clinicamente rilevante è stata del 10% circa a favore del cerotto di capsaicina all'8%, con un NNT pari a 8,8 (95% CI da 5,3 a 26) a 8 settimane e pari a 7,0 (95% CI da 4,6 a 15) a 12 settimane. (qualità delle prove: moderata)

Neuropatia diabetica periferica (1 RCT, 369 pazienti): circa il 10% in più di pazienti rispetto a placebo ha avuto un miglioramento clinicamente rilevante col cerotto di capsaicina all'8% a 8 e 12 settimane dal trattamento. (qualità delle prove molto bassa)

b. **Sicurezza:** gli eventi avversi al sito di applicazione (eritema, dolore, prurito, edema) sono risultati molto comuni, ma la frequenza riportata variava tra gli studi.

Gli eventi avversi gravi non sono risultati più frequenti col cerotto rispetto al comparator (3% circa dei pazienti con entrambi).

Da una analisi delle principali Linee Guida internazionali sul trattamento del dolore neuropatico, 3 di esse riportano raccomandazioni sull'uso di Capsaicina cerotto all'8% nel trattamento del dolore neuropatico periferico localizzato: LG NeuPSIG 2015, LG SIGN 2013 e LG NICE 2019. Le LG NeuPSIG e SIGN la considerano di 2° scelta in caso di fallimento delle opzioni di 1° scelta orali. La LG NICE, che riguarda il setting non specialistico, ne raccomanda l'uso limitatamente all'ambito specialistico.

1.6. Idrocortisone per l'insufficienza surrenalica nei bambini ed adolescenti

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le evidenze relative alla nuova formulazione orale di idrocortisone in granuli (contenuti in capsule da aprire) con indicazione nella "terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (dalla nascita a < 18 anni)", inserisce il farmaco in PTR.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Idrocortisone in granuli in capsule da aprire è una nuova formulazione; le dosi sostitutive raccomandate di idrocortisone sono di 8-10 mg/m²/giorno per i pazienti con sola insufficienza surrenalica e di 10-15 mg/m²/giorno per i pazienti con iperplasia surrenalica congenita (CAH), specificatamente in tre o quattro dosi separate (al fine di mimare il fisiologico ritmo circadiano del cortisolo).

Attualmente la terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica in età pediatrica è rappresentata dall'idrocortisone in somministrazione orale (non disponibile in Italia, ma importato su richiesta in formulazione di compresse divisibili da 10 mg).

Tuttavia il frazionamento in più somministrazioni di dosi basse di idrocortisone (soprattutto nei pazienti più piccoli) può risultare difficoltoso e condurre anche ad una assunzione non appropriata della terapia. La nuova formulazione, disponibile in dosi da 0,5 mg, 1 mg e 2 mg, risponde alle esigenze di una popolazione più piccola e con difficoltà di deglutizione e AIFA ha classificato queste confezioni in fascia A PHT con ricetta

medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, pediatra. La confezione con dosaggio più alto (5 mg) invece è stata classificata in classe C e quindi non rimborsata a carico SSN.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Lo sviluppo di Idrocortisone in granuli in capsule da aprire (Alkindi®) è avvenuto nell'ambito di un Piano di Indagine Pediatrica (PIP) per supportare la presentazione di una PUMA (Pediatric Use Marketing Authorisation), sottomettendo una procedura di registrazione ibrida ad EMA, prevista per farmaci già autorizzati e non più protetti da brevetto e sviluppati specificatamente per l'uso nei bambini.

Alkindi®, rispetto all'idrocortisone compresse 10 mg (UK- prodotto di riferimento), differisce nella forma farmaceutica, dosaggio e indicazione (terapia sostitutiva solo nei pazienti pediatrici).

Inoltre, rispetto all'indicazione richiesta inizialmente dalla ditta, il CHMP di EMA ha proposto una semplificazione rispetto al testo iniziale ed una estrapolazione dei dati provenienti dallo studio clinico svolto in una popolazione al di sotto dei 6 anni di età a tutta la popolazione pediatrica, approvando così l'indicazione del farmaco nella popolazione al di sotto dei 18 anni.

Il dossier EMA di registrazione del farmaco si è basato sull'analisi delle evidenze derivanti da:

- 2 studi di farmacocinetica - Fase 1 in volontari sani adulti: Infacort 001 e Infacort 002;
- 1 studio di Fase 3 (Infacort 003), monocentrico (Germania), in aperto, con dose singola in 24 pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni con necessità di terapia sostitutiva per insufficienza surrenalica;
- 1 studio di supporto (Infacort 004) - studio ongoing, in aperto, di fase 3b, non randomizzato, a singolo braccio, sulla sicurezza a lungo termine (endpoint primario) e il controllo biochimico nei soggetti che hanno completato lo studio Infacort 003.

Lo studio Infacort 003 (Neumann et al. 2018) è un RCT di fase III in aperto, condotto in un singolo centro, che prevedeva una somministrazione a dose singola della nuova formulazione di idrocortisone granuli (infacort® nome del prodotto utilizzato nello studio, poi registrato come Alkindi®) in **24 pazienti**, per cui era necessaria una terapia sostitutiva con idrocortisone (\pm fludrocortisone) per insufficienza surrenalica dovuta ad iperplasia surrenalica congenita (CAH), tranne 1 paziente che era affetto da ipopituitarismo.

I pazienti erano suddivisi in 3 coorti di età: coorte 1- **bambini** (da 2 aa a < 6 aa) **n= 12**; coorte 2 -**infanti** da **28 gg a < 2 aa** n=6; e coorte 3 - **neonati da 1 a < 28 gg** n= 6.

L'intervento prevedeva la somministrazione di una dose singola di idrocortisone granuli alla visita 2 (somministrazione della dose), equivalente alla dose quotidiana in uso di idrocortisone (intervallo da 1 a 4 mg). Il paziente riceveva Alkindi® almeno dopo 8 ore dall'assunzione della dose di idrocortisone standard e dopo almeno 8 ore proseguiva poi il trattamento standard con idrocortisone.

L'esito primario era la valutazione della concentrazione sierica massima di cortisolo fino a 240 minuti dalla dose del farmaco in studio (il campione prelevato a 240 minuti è considerato predittivo per l'AUC). I campioni erano prelevati al tempo 0, 60 minuti e 240 minuti. Gli esiti secondari erano la palatabilità, eventi avversi e la misurazione di segni vitali (pressione, polso e temperatura corporea). Lo studio comprendeva 3 visite ospedaliere e un follow up successivo mediante chiamata telefonica.

Le concentrazioni massime di cortisolo nel siero (Cmax) sono state osservate a 60 minuti in tutte le coorti. La Cmax era statisticamente più elevata rispetto al basale nell'analisi combinata delle 3 coorti, quando analizzate separatamente, una differenza significativa rispetto al basale è stata osservata solo nella coorte 1; nelle altre due coorti, sebbene tutti i soggetti mostrassero un aumento del cortisolo, non è stata raggiunta la significatività statistica probabilmente per il basso numero di pazienti.

I livelli di cortisolo a 240 minuti dall'assunzione della dose erano anch'essi più elevati rispetto al basale nell'analisi combinata, anche se non tutti i pazienti hanno mantenuto livelli superiori al basale. Inoltre, quando analizzati separatamente, la significatività si è mantenuta solo nella coorte 1 e non nelle altre due. Da tenere presente che lo studio non era disegnato per valutare l'esito primario nelle singole coorti.

Tra gli esiti secondari, Alkindi® è stato valutato positivamente in termini di gradevolezza e per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequenti sono stati: diarrea, vomito e rash e non sono stati segnalati eventi avversi gravi (è in corso uno studio di sicurezza lungo termine, Infacort 004).

2. Varie ed eventuali

a) Eliminazione dal PTR del farmaco stronzio ranelato

La CRF considerate:

- le comunicazioni EMA ed AIFA sulla sicurezza del farmaco pubblicate dal 2012 ad oggi che hanno ridefinito il rapporto beneficio/rischio del ranelato di stronzio;
- le condizioni e le modalità di impiego dello stesso;
- i consumi regionali relativi al primo semestre 2019 trascurabili sia a livello territoriale che ospedaliero;

decide di escludere il farmaco stronzio ranelato dal PTR.

b) In riferimento alla Determinazione n. 13164 del 18/07/2019 e al Verbale della riunione della CRF del 20 giugno 2019 nella parte riguardante il farmaco "Obinutuzumab nel Linfoma Follicolare Avanzato non precedentemente trattato" si corregge un refuso presente nella Raccomandazione: l'indice prognostico FLIPI intermedio/alto è 2-5 (dove per alto si considera il range 3-5).

Pertanto le raccomandazioni corrette sono riportate di seguito:

Trattamento: obinutuzumab + chemioterapia

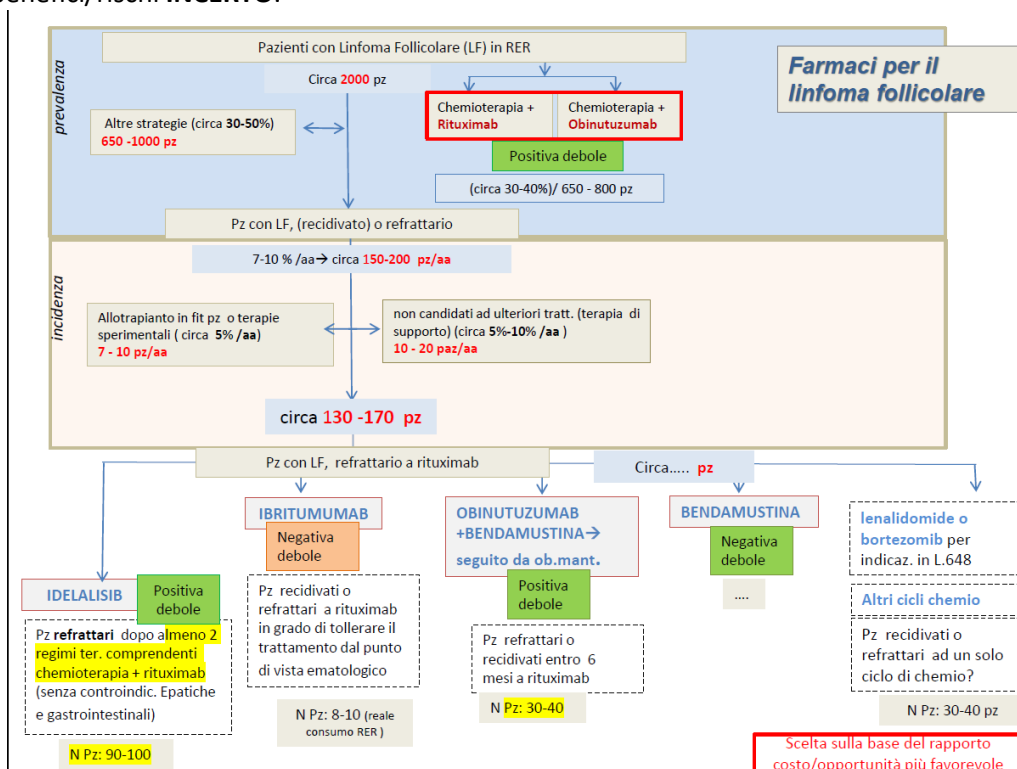
Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da Linfoma Follicolare in stadio avanzato con indice prognostico FLIPI intermedio/alto (2-5), non precedentemente trattato, **obinutuzumab in associazione a chemioterapia**, come terapia di induzione seguita da obinutuzumab in mantenimento, **potrebbe essere 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 **INCERTO**.

Trattamento: rituximab + chemioterapia

Raccomandazione: "Nei pazienti adulti affetti da Linfoma Follicolare in stadio avanzato con indice prognostico FLIPI intermedio/alto (2-5), non precedentemente trattato, **rituximab in associazione a chemioterapia**, come terapia di induzione seguita da rituximab in mantenimento, **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 **INCERTO**.



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

Il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell’ambito di un anticorpo monoclonale anti CD-20 (rituximab o obinutuzumab), si debba tener conto, per l’uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

c) Il farmaco durvalumab era già stato discusso nella riunione CRF del 11/4/2019 quando ancora era classificato in classe C nn decidendo che l’inserimento in PTR del farmaco e della raccomandazione sarebbe diventato effettivo appena pubblicata in Gazzetta Ufficiale la determina relativa alla rimborsabilità.

La CRF prende atto che è stata pubblicata la Determina AIFA nella GU n. 209 del 06/09/2019 di riclassificazione del medicinale Durvalumab (indicazione terapeutica: in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 \geq 1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino), al quale è stato attribuito il requisito di innovatività con accesso al fondo per i farmaci innovativi oncologici.

Il farmaco quindi entra in PTR con la seguente raccomandazione:

“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato, non resecabile, con espressione di PD-L1 \geq 1% e che non sono andati in progressione dopo chemio-radio terapia a base di platino, il trattamento di mantenimento con durvalumab deve essere utilizzato”

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

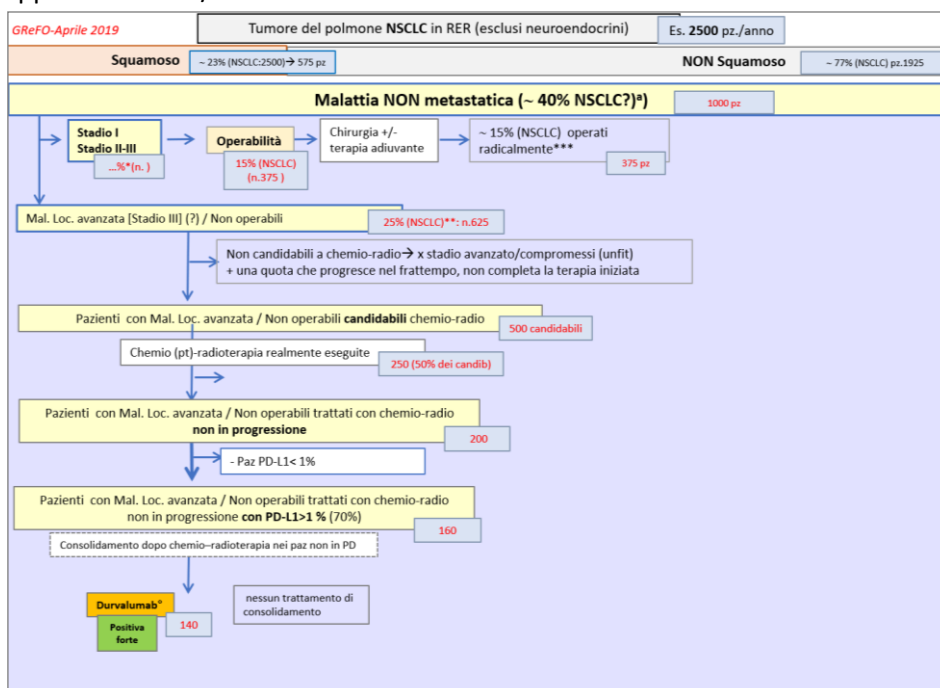


Figura 1: flow chart per la definizione del posto in terapia di durvalumab

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

Indicatore di uso atteso: sulla base della raccomandazione formulata e delle stime epidemiologiche effettuate su questo setting di pazienti, il numero atteso dei pazienti da trattare è di circa **140/anno** in Emilia - Romagna.

Si segnala inoltre che sono stati attivati i Centri Prescrittori sulla Piattaforma di AIFA.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 17.10.2019