



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

## COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 19 maggio 2022 ore 14:30 – 18:05

### **Presenze CRF:**

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott. Carlo Descovich, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marco Fusconi, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Giorgio Mazzi, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Nilla Viani.

La Dott.ssa Rossana De Palma ha partecipato dalle 15.30, la Dott.ssa Barbara Gavioli fino alle 17.22.  
il Dott. Giovanni Pinelli ha partecipato fino alle ore 17.19.

### **Presenze Segreteria Scientifica:**

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

### **1.1. Presentazione aggiornamento del Documento di indirizzo sulla terapia della COVID-19 lieve moderata a rischio di progressione verso una forma grave**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato l'aggiornamento del "Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi. Anticorpi monoclonali nella profilassi pre-esposizione (PrEP) del COVID-19" (Documento PTR n. 332) elaborato dal Gruppo di lavoro regionale. L'aggiornamento verrà pubblicato sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, e sarà diffuso rapidamente con Nota specifica alle Aziende sanitarie, stante la fase attuale della pandemia da SARSCoV2 e la necessità conseguente di rendere immediatamente disponibili le raccomandazioni condivise nell'ambito del Gruppo di Lavoro, anche alla luce della disponibilità degli anticorpi monoclonali e dei farmaci antivirali, della suscettibilità delle varianti circolanti di SARS-CoV2 ed, infine, della disponibilità della associazione di anticorpi monoclonali con indicazione nella profilassi pre-esposizione (PrEP) rispetto alla quale ogni Azienda sanitaria deve definire le modalità organizzative per la individuazione e presa in carico dei pazienti candidati.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF ha condiviso l'aggiornamento di maggio del "Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi. Anticorpi monoclonali nella profilassi pre-esposizione (PrEP) del COVID-19" (Documento PTR n. 332) elaborato dal Gruppo di lavoro regionale.

In particolare, sono state riviste le raccomandazioni sull'uso degli anticorpi monoclonali e degli antivirali per il trattamento della COVID-19 lieve moderata alla luce:

- delle varianti attualmente circolanti di SARS-CoV2 e dei dati di suscettibilità disponibili, derivanti principalmente da studi in vitro, di tali varianti;
- della attuale disponibilità di anticorpi monoclonali ed antivirali attraverso la struttura commissariale;
- delle nuove modalità prescrittive autorizzate per l'associazione nirmatrelvir/ritonavir, che prevedono in particolare la possibilità di prescrizione diretta da parte dei MMG attraverso un Piano terapeutico specifico (disponibile in forma cartacea ed in via di informatizzazione sul sistema TS) e l'erogazione del farmaco attraverso la distribuzione per conto da parte delle farmacie convenzionate. Tale modalità si affianca alla prescrizione specialistica attraverso il registro web based AIFA (di cui il Piano terapeutico condivide i criteri) e l'erogazione da parte delle Aziende sanitarie. Tale doppia modalità di prescrizione ed erogazione ha lo scopo di favorire un'ulteriore riduzione dei tempi che intercorrono tra diagnosi e prescrizione della terapia antivirale.

In considerazione della aumentata disponibilità dei farmaci per il trattamento della COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso una forma grave, il Gruppo di lavoro ha ritenuto non più necessaria l'introduzione di priorità di accesso dei pazienti alla terapia, mentre ha confermato le raccomandazioni rispetto alle scelte terapeutiche, sottolineando che, nella scelta del trattamento, si dovrà tenere conto in particolare dei dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, delle caratteristiche dei singoli pazienti (età, sesso, eventuali comorbidità e terapie farmacologiche concomitanti) e delle loro preferenze nonché della suscettibilità delle varianti circolanti di SARS-CoV2 ai farmaci disponibili.

Per quanto riguarda sotrovimab il Gruppo ha ritenuto che seppur la sua attività neutralizzante risulti fortemente ridotta in vitro contro la variante Omicron BA.2 (responsabile della quasi totalità dei casi di infezione nella nostra Regione, l'evidenza del mantenimento delle altre funzioni effettrici mediate dall'Fc suggerisca cautela prima di raccomandarne la totale dismissione dall'utilizzo clinico), anche in considerazione del fatto che non esistono, allo stato attuale, anticorpi efficaci contro BA.2 autorizzati a scopo terapeutico.

Sono state riviste le Tabelle delle interazioni di nirmatrelvir/ritonavir, in particolare per quanto riguarda gli immunosoppressori ciclosporina, everolimus e tacrolimus.

Nel documento è stata, inoltre, aggiunta una sezione relativa alla profilassi pre-esposizione (PrEP) con tixagevimab/cilgavimab. Nel nostro Paese, l'associazione, disponibile da marzo 2022, è utilizzabile per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 in soggetti di età  $\geq 12$  anni e con peso corporeo  $\geq 40$  kg con grave stato di compromissione del sistema immunitario, definita in accordo con i criteri di eleggibilità previsti dal registro web based AIFA, ed in presenza di sierologia negativa.

Essendo il farmaco indicato per una popolazione molto selezionata la cui gestione prevede frequenti controlli specialistici (grave stato di compromissione del sistema immunitario) il G.d.L. ha proposto che l'individuazione dei pazienti candidati alla PrEP e la gestione della somministrazione vengano affidate direttamente agli specialisti che hanno in carico questi pazienti, individuando al livello delle singole Aziende sanitarie le modalità organizzative più idonee.

## 2.1. Completamento della valutazione di fidaxomicina

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco tenuto conto:

- delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili;
- delle raccomandazioni contenute nelle LG internazionali più recenti (ECSMID 2021, IDSA 2021) sul trattamento delle infezioni da *Clostridioides*;
- dei dati epidemiologici nazionali e locali;
- della necessità di ridurre il rischio di recidive in quanto fattore prognostico sfavorevole per il rischio di sviluppare successive ulteriori recidive di CDI anche gravi;
- dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA;
- del costo del trattamento con fidaxomicina, molto più elevato rispetto a vancomicina;

esprime parere favorevole all'inserimento di fidaxomicina in PTR con le seguenti considerazioni rispetto al posto in terapia:

- a. che per il trattamento del 1° episodio, la vancomicina debba essere considerata l'antibiotico di scelta nei seguenti scenari clinici:
  - pazienti con CDI lieve/moderata;
  - pazienti con CDI ad alto rischio di recidiva<sup>1</sup>;
  - pazienti con CDI grave<sup>2</sup>
- b. che per il trattamento del 1° episodio, vancomicina o fidaxomicina debbano essere considerate gli antibiotici di scelta nel seguente scenario clinico:
  - pazienti con CDI grave<sup>2</sup> ad alto rischio di recidiva.

<sup>1</sup> Secondo la definizione del CDC si intende per CDI ricorrente un test di laboratorio positivo per CDI nelle feci diarroiche dopo la fine del trattamento per CDI che si verificano  $> 4$  settimane e  $< 8$  settimane dopo l'inizio dell'episodio precedente.

<sup>2</sup> CDI grave: è caratterizzata dalla presenza dei seguenti segni/sintomi associati a positività per diarrea da *C. difficile*: temperatura  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , conta leucocitaria  $>15 \times 10^9/\text{L}$ , incremento della creatinina sierica ( $>50\%$  al di sopra dei valori al basale), distensione dell'intestino crasso, deposizione di grasso pericolonica o ispessimento della parete del colon all'imaging.

- c. che per il trattamento della 1° recidiva vancomicina o fidaxomicina debbano essere considerate gli antibiotici di scelta nei seguenti scenari clinici:
- pazienti con CDI lieve/moderata,
  - pazienti con CDI ad alto rischio di recidiva
- per entrambi gli scenari, la vancomicina potrà essere scelta a condizione che il 1° episodio di CDI abbia risposto al trattamento con vancomicina correttamente somministrata per dosi e durata.
- d. che per il trattamento della 1° recidiva fidaxomicina debba essere considerata l'antibiotico di scelta nei seguenti scenari clinici:
- pazienti con CDI grave,
  - pazienti con CDI grave ad alto rischio di recidiva.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La CRF al fine di esprimersi rispetto all'inserimento in PTR di fidaxomicina l'ha rivalutata, considerando in particolare:

- le prove di efficacia e sicurezza disponibili per fidaxomicina nel trattamento delle CDI (per maggiori dettagli ref. verbale della riunione di aprile 2022: [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf\\_14-aprile-2022-da-pubblicare.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_14-aprile-2022-da-pubblicare.pdf));
- le valutazioni effettuate dai Panel estensori delle LG ESCMID ed IDSA che hanno informato le raccomandazioni formulate rispetto al posto in terapia del farmaco nel trattamento del 1° episodio di CDI e delle recidive;
- i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA e riportati nel Piano terapeutico per la prescrizione del farmaco prodotto nel 2013 al momento della negoziazione. In particolare, fidaxomicina è rimborsata per:
  - o il trattamento del 1° episodio di CDI in pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di 1° scelta (vancomicina o metronidazolo<sup>3</sup>); oppure
  - o nei pazienti ad alto rischio di recidive: immunocompromessi (trapiantati, in chemioterapia, con infezione da HIV/AIDS, con altre immunodeficienze) o con altre patologie gravi concomitanti; oppure
  - o per il trattamento degli episodi di CDI successivi al 1° in caso di infezione ricorrente.
- le motivazioni alla base della richiesta degli specialisti infettivologi di rivedere il parere relativo all'inserimento del farmaco in PTR;
- i dati epidemiologici locali, prodotti dalla AUSL della Romagna, e nazionali raccolti nell'ambito del programma di Sorveglianza delle CDI, che indicano che un 7-14% delle CDI che hanno inizialmente risposto alla terapia antibiotica danno successivamente luogo a recidiva. I dati locali indicano che attualmente il 100% delle CDI trattate con terapia antibiotica (essenzialmente con vancomicina) rispondono in caso di recidiva alla risomministrazione della terapia. Pertanto, la comparsa di recidiva dopo la guarigione di un 1° episodio non sembra associarsi alla comparsa di resistenza;
- i costi del trattamento di un episodio di CDI con vancomicina e fidaxomicina, calcolati sulla base del prezzo di cessione alle Aziende sanitarie del SSN, da cui emerge che il trattamento con fidaxomicina si associa ad una spesa nettamente più elevata rispetto a vancomicina.

### **2.2. Avatrombopag per il trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di avatrombopag in PTR per l'indicazione: ***“Trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva”***.

<sup>3</sup> Attualmente, metronidazolo non è considerato tra le opzioni di 1° scelta nel trattamento delle CDI essendo disponibili farmaci che presentano un miglior profilo di sicurezza

Considerato che avatrombopag condivide con lusutrombopag (già disponibile e inserito in PTR con Det. 23071 del 24/12/2020) l'indicazione terapeutica, il meccanismo d'azione e la via di somministrazione orale e presenta un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile, la CRF ritiene che, come per lusutrombopag:

- la gestione perioperatoria del paziente candidato preveda il controllo della conta piastrinica prima dell'inizio del trattamento e prima della procedura chirurgica;
- la consegna al paziente avvenga attraverso l'Erogazione Diretta.

Ai fini della selezione dei pazienti da trattare con entrambi questi farmaci dovrebbero essere considerati i criteri di inclusione ed esclusione dei rispettivi studi registrativi, sia rispetto al valore soglia delle piastrine sia rispetto al tipo di procedura chirurgica.

La CRF ritiene che nella scelta del farmaco da utilizzare nel singolo paziente il prescrittore debba tener conto anche del costo dei due trattamenti.

**Avatrombopag è rimborsato dal SSN in classe H con ricetta ripetibile (RR).**

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La trombocitopenia, definita come una conta piastrinica (PC) < 150.000/ $\mu$ L, rappresenta una delle complicanze più comuni nei pazienti con epatopatia cronica (Chronic Liver Disease - CLD) indipendentemente dalla sua eziologia (virale, alcolica, metabolica, autoimmune ecc.). In letteratura è descritto che circa il 76% di questi pazienti presenta una PC compresa fra 100.000 e 150.000 e il 13% fra 50.000 e 100.000 [Afdhal et al. 2008]. In questi pazienti una conta piastrinica <50.000/ $\mu$ L è rara e, in assenza di prove certe sulla frequenza di questo dato, si stima che si verifichi solo dall'1% al 2,6% della popolazione di pazienti con CLD [Qureshi K, et al 2016].

La piastrinopenia è definita moderata con PC fra 50 e 100.000/ $\mu$ L, grave se le piastrine sono <50.000/ $\mu$ L.

Nella CLD i principali fattori che contribuiscono alla riduzione del numero di piastrine sono: la ridotta produzione epatica del fattore di crescita ematopoietico, trombopoietina, il sequestro delle piastrine nella milza e la soppressione del midollo osseo. Con una PC bassa il rischio di sanguinamento durante e dopo interventi chirurgici e procedure invasive aumenta. In uno studio, il 31% dei pazienti con CLD sottoposti a una procedura e con una conta piastrinica <75.000/ $\mu$ L aveva una complicanza emorragica correlata alla procedura stessa [Giannini EG, et al 2010].

Va comunque osservato che è ancora controverso se per prevenire complicanze emorragiche sia necessario aumentare la PC. Fino a poco tempo fa la trasfusione di piastrine è stato l'unico trattamento disponibile per correggere la trombocitopenia clinicamente rilevante in pazienti candidati ad una procedura invasiva [Qureshi K, et al 2016]. Attualmente nessuna linea guida internazionale definisce lo stesso valore soglia di PC al di sotto della quale è necessaria una trasfusione prima di procedure invasive in questi pazienti [Maan R, et al 2015]. È generalmente accettato che molte procedure invasive come le biopsie epatiche possano essere eseguite in sicurezza con conte piastriniche superiori a 50-75.000/ $\mu$ L.

Avatrombopag è un agonista del recettore della trombopoietina (TPO) per somministrazione orale che agendo sulle cellule staminali emopoietiche stimola la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti (trombocitopoesi) attraverso una via simile a quella utilizzata dalla TPO endogena.

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

La registrazione mediante procedura centralizzata di avatrombopag si è basata principalmente sui risultati di due RCT di fase III multicentrici in doppio cieco, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di avatrombopag in pazienti con trombocitopenia e malattia epatica cronica che devono essere sottoposti a procedure invasive (*Studi ADAPT-1 e ADAPT-2 Terrault N et al. Gastroenterology 2018*).

Gli studi di disegno sovrapponibile e controllati verso placebo hanno arruolato complessivamente 435 pazienti adulti (età media 55-59 anni) con diagnosi di malattia epatica cronica (MELD  $\leq$  24 *Model for End-Stage Liver Disease*) e conta piastrinica (PC) al basale < 50 x 10<sup>9</sup>/L (media PC del gruppo A: 31-33 x 10<sup>9</sup>/L; media PC del gruppo B: 44-45 x 10<sup>9</sup>/L), candidati a procedura invasiva associata a a rischio di sanguinamento e trasfusione di piastrine, secondo le seguenti 3 classi:

- rischio basso: paracentesi, toracentesi, gastro e colonscopia
- rischio moderato: biopsia epatica, broncoscopia, alcolizzazione, chemoembolizzazione.
- rischio alto: cateterismo vascolare, shunt portosistemico intraepatico trans giugulare (TIPS), procedure dentali, biopsia renale, interventi biliari, nefrostomia, ablazione con radiofrequenza (RFA), interventi in laparoscopia.

I pazienti arruolati in entrambe gli studi sono stati divisi in 2 gruppi di trattamento in base alla conta piastrinica:

- **Studio ADAPT 1 (N= 231 paz)**

<b>Gruppo A:</b> $PC < 40 \times 10^9 /L$	<b>Gruppo B:</b> $PC$ da 40 a $50 \times 10^9 /L$
N=90 <b>avatrombopag (AVA)</b> 60 mg/die per via orale	N=59 <b>avatrombopag</b> 40 mg/die per via orale
N=48 <b>Placebo</b>	N=34 <b>Placebo</b>

- **Studio ADAPT 2 (N= 204 paz)**

<i>Piastrine</i> $< 40 \times 10^9 /L$	<i>Piastrine</i> da 40 a $50 \times 10^9 /L$
N=70 <b>avatrombopag</b> 60 mg/die per via orale	N=58 <b>avatrombopag</b> 40 mg/die per via orale
N=43 <b>Placebo</b>	N=33 <b>Placebo</b>

I pazienti hanno assunto il farmaco in cieco per 5 giorni ed entro 5-8 giorni dall'ultima dose veniva programmata la procedura invasiva; la prima visita di follow up era programmata il settimo giorno (3 giorni dopo la procedura), la seconda visita dopo 35 giorni (a 30 gg dopo l'ultima dose).

L'esito primario di efficacia valutato dopo la randomizzazione e fino al 7° giorno successivo alla procedura invasiva era rappresentato dalla percentuale di **pazienti che non ha avuto necessità di una trasfusione piastrinica o terapia di salvataggio per sanguinamento. Come esiti secondari (principali) sono stati valutati: la percentuale di** pazienti che ha raggiunto una  $PC \geq 50 \times 10^9 /L$  il giorno della procedura (responder) e la variazione dal baseline della PC il giorno della procedura.

**Risultati.**

I pazienti sono stati sottoposti a procedure invasive definite a basso rischio emorragico in circa il 56,4 % dei casi, a rischio moderato (TACE e biopsia epatica) nel 13% e ad alto rischio nel 16% (RFA/MCT, estrazione dentale).

Rispetto al gruppo placebo, per entrambi i gruppi di trattamento (gruppo A e gruppo B), un maggior numero di soggetti trattati con avatrombopag non ha avuto necessità di una trasfusione piastrinica o ha dovuto assumere una terapia di salvataggio per sanguinamento (esito primario), nello specifico i risultati *pooled* dei due studi riportano:

- Gruppo A: 66,9% braccio AVA 60 mg vs 28,6% PBO (diff. 38,3% [IC95% 26,5-50,1]).
- Gruppo B: 88% braccio AVA 40 mg vs 35,8% PBO (diff. 52% [IC95% 39,3-65,1])

**Esiti secondari.**

Il giorno della procedura la percentuale di pazienti che ha raggiunto una  $PC \geq 50 \times 10^9 /L$  è stata:

<b>Analisi <i>pooled</i> differenza vs PBO</b>	
<b>Gruppo A:</b> $PC < 40 \times 10^9 /L$	<b>Gruppo B:</b> $PC$ da 40 a $50 \times 10^9 /L$
62,6% (IC95% 54-71)	60,67 (IC95% 48,6-72,9)

La  $\Delta$  dal baseline della PC il giorno della procedura era di:

<b>Analisi <i>pooled</i> differenza vs PBO</b>	
<b>Gruppo A:</b> $PC < 40 \times 10^9 /L$	<b>Gruppo B:</b> $PC$ da 40 a $50 \times 10^9 /L$
$26,5 \times 10^9$ (IC95% 23-30,5)	$34,5 \times 10^9$ (IC95% 27,5-41)

## **Sicurezza**

Il profilo di sicurezza di avatrombopag osservato negli studi ADAPT è risultato simile a quello osservato per il placebo; l'incidenza degli eventi avversi emersi durante il trattamento in entrambe le coorti a diversa conta piastrinica al basale è risultata comparabile.

Dall'analisi aggregata dei due RCT gli EA più comuni e riportati in almeno il 5% dei pazienti sono stati:

- iperpiressia: 9,9% nel gruppo AVA vs 9,0% nel P;
- dolore addominale: 6,6% nel gruppo AVA vs 6,4% nel P;
- nausea: 6,6% nel gruppo AVA vs 7,1% nel P;
- mal di testa: 5,5% nel gruppo AVA vs 6,4% nel P.

Per gli EA di particolare interesse come sanguinamento di grado 2-4 (secondo class. OMS), recidiva della trombocitopenia, eventi tromboembolici non sono state osservate differenze clinicamente rilevante fra avatrombopag e controllo. Il gruppo trattato con avatrombopag non ha presentato recidive della trombocitopenia (definite come comparsa di una conta piastrinica in valore assoluto <10.000/ $\mu$ L oppure una riduzione di 10.000/ $\mu$ L rispetto al basale entro 30 giorni dall'interruzione della terapia).

L'uso concomitante di AVA con potenti inibitori o potenti induttori di CYP3A4/5 o CYP2C9 causa rispettivamente, un aumento o una riduzione dell'esposizione al farmaco anche se l'RCP non prevede la modifica dello schema posologico. L'efficacia e la sicurezza di avatrombopag non sono state stabilite per interventi di chirurgia maggiore quali laparotomie, toracotomie, chirurgia a cuore aperto, craniotomie o escissione di organi, e che le informazioni sull'uso di avatrombopag in pazienti precedentemente esposti ad avatrombopag sono limitate (vedi RCP 4.4).

## **2.3. Oritavancina per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti**

### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per oritavancina per l'uso nel trattamento delle infezioni acute di cute e tessuti molli (ABSSSI) ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco. La prescrizione mediante la Scheda cartacea AIFA, utilizzabile per la prescrizione sia di dalbavancina sia di oritavancina, come stabilito da AIFA, è riservata all'infettivologo o, in sua assenza, a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO. La rimborsabilità SSN è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili, limitatamente alle seguenti condizioni:

- 1° linea in pazienti inizialmente trattati in ambiente ospedaliero in caso di necessità/possibilità di successiva gestione a domicilio;
- 2° linea in pazienti per i quali si prevede di proseguire la gestione in ambiente ospedaliero.

Nel caso di dalbavancina, la attuale Scheda AIFA di prescrizione supera la Scheda regionale di prescrizione (Documento PTR n. 291) che viene eliminata dal PTR.

La CRF ritiene, inoltre, superato il Documento PTR n. 290 di valutazione di dalbavancina e decide di produrre un unico Documento di valutazione per entrambi gli antibiotici.

La Commissione sottolinea che per entrambi i farmaci gli studi registrativi hanno arruolato esclusivamente pazienti affetti da cellulite, ascessi maggiori e infezione del sito chirurgico; in coerenza con la definizione di ABSSSI i criteri FDA 2010 includono nella definizione pazienti con cellulite/erisipela, infezioni delle ferite chirurgiche, ascessi cutanei maggiori, infezioni delle ustioni con una superficie  $\geq 75$  cm<sup>2</sup> che appare arrossata, edematosa e/o presenta indurimento accompagnato da ingrossamento dei linfonodi o da sintomi sistemici (es. febbre).

In considerazione del diverso costo del trattamento con i due farmaci, la CRF raccomanda, nella scelta della opzione da impiegare, ove clinicamente possibile, di considerare anche il costo.

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Le infezioni di cute e tessuti molli (ABSSSI) si presentano in forme cliniche differenti a seconda della sede anatomica coinvolta, dell'agente eziologico che le caratterizza, dell'estensione, della rapidità di progressione e della gravità. Le infezioni complicate coinvolgono i tessuti molli profondi. I batteri più frequentemente coinvolti sono quelli che colonizzano la cute, in particolare *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*.

Nel caso di infezioni correlate alla assistenza, va considerata la possibilità che siano sostenute da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA).

La gestione delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli prevede spesso il ricovero, la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali, una terapia antibiotica infusionale empirica ed eventualmente da modificare sulla base dei risultati batteriologici.

Gli antibiotici per la terapia empirica devono essere scelti tenendo conto delle manifestazioni cliniche, della gravità della natura dell'infezione di tipo extra-ospedaliero o correlata all'assistenza, della epidemiologia locale, di eventuali altre terapie precedenti, di eventuali allergie o intolleranze.

Dalbavancina ed oritavancina sono due lipoglicopeptidi, per i quali è autorizzata la somministrazione one shot per via ev per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti; per dalbavancina è autorizzata anche la posologia a due dosi, che prevede la somministrazione di una dose di carico, seguita da una seconda infusione a 7 giorni di distanza.

Dal punto di vista dello spettro di attività, entrambi gli antibiotici si sono dimostrati attivi in vitro sui seguenti Gram positivi: MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi ed enterococchi, inclusi gli enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) portatori di *vanB*, mentre solo oritavancina è risultata attiva anche sui ceppi VRE portatori del gene di resistenza *vanA*.

Dalbavancina è rimborsata SSN da giugno 2016 (GU n. 134 del 10.06.2016) ed era già stata inserita in PTR nella riunione di settembre 2016 con il Documento PTR n. 290, poi aggiornato dalla CRF a novembre dello stesso anno per tener conto della nuova posologia a dose singola ed il Documento PTR n. 291.

Oritavancina e dalbavancina sono state, rispettivamente, negoziate e rinegoziate all'inizio del 2022 (GU n. 66 del 19.03.2022).

Attualmente, i due antibiotici sono classificati in classe H OSP e sono prescrivibili da parte dell'infettivologo o in sua assenza di specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO attraverso un'unica Scheda AIFA cartacea, che ne definisce i criteri di rimborsabilità SSN.

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

Di seguito sono sintetizzati i risultati dei principali RCT presentati a supporto della registrazione di oritavancina, avvenuta mediante procedura centralizzata EMA.

Le principali prove di efficacia e sicurezza disponibili per dalbavancina sono state discusse al momento dell'inserimento del farmaco in PTR.

Gli studi SOLO I e SOLO II sono due RCT di fase III, multicentrici, in doppio cieco, di non inferiorità, con disegno simile, che hanno confrontato oritavancina, somministrata come singola infusione ev da 1.200 mg, con vancomicina, somministrata per via ev alla posologia di 1 g o 15 mg/kg ogni 12 ore per 7-10 giorni.

Gli studi hanno arruolato rispettivamente 968 (SOLO I) e 1.019 (SOLO II) pazienti adulti (età media intorno ai 45 anni), con una diagnosi di ABSSSI secondo la definizione FDA<sup>4</sup>, una eziologia dimostrata o sospetta da Gram+ e necessità di almeno 7 giorni di terapia antibiotica ev. Rispetto alla tipologia di infezione:

- in SOLO I il 50% dei pazienti arruolati presentava una cellulite, il 20% una infezione della ferita chirurgica, il 30% un ascesso. Nel 20-22% delle ferite infette, nel 20% delle celluliti e nel 57% degli ascessi era confermata la presenza di MRSA;
- in SOLO II il 30,9% dei pazienti arruolati presentava una cellulite, il 36,5% una infezione della ferita chirurgica, il 32,5% un ascesso. Nell'8-10% delle celluliti, nel 24-29% degli ascessi e nel 20-26% delle ferite infette era confermata la presenza di MRSA.

Sono stati esclusi i pazienti:

- sottoposti a precedente terapia sistemica o topica a meno di isolamento di un patogeno resistente alla terapia o di un suo fallimento documentato o di somministrazione di un antibiotico come profilassi antibiotica perioperatoria;
- con infezione di protesi o periprotetica, sepsi grave o shock refrattario, batteriemia nota o sospetta, infezione da Gram-, piede diabetico, infezioni necrotizzanti, infezioni associate a patologie

<sup>4</sup> Infezioni batteriche acute di cute e tessuti molli [FDA 2010]: includono cellulite/erisipela, infezioni delle ferite, ascessi cutanei maggiori, infezioni delle ustioni. Coinvolgono comunemente una superficie  $\geq 75$  cm<sup>2</sup> che appare arrossata, edematosa e/o presenta indurimento accompagnato da ingrossamento dei linfonodi o da sintomi sistemici (es. febbre).

dermatologiche preesistenti (es. eczemi, idrosadenite suppurativa), immunodeficienze primitive o secondarie,

- con necessità di monitoraggio della terapia anticoagulante mediante aPTT<sup>5</sup>.

Era consentito l'uso di aztreonam e metronidazolo per la copertura dei Gram-.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere oritavancina o vancomicina e sono stati stratificati per area geografica, sede del centro arruolatore, presenza o assenza di diabete mellito. Era consentito l'arruolamento fino ad un massimo del 30% di pazienti con ascessi cutanei maggiori.

L'esito primario di efficacia era rappresentato per entrambi gli studi dalla risposta clinica precoce, un endpoint composito valutato a 48-72 h dall'inizio dell'infusione (early clinical evaluation, secondo quanto raccomandato da FDA) e rappresentato da: (1) nessun incremento o riduzione delle dimensioni della lesione vs baseline, (2) assenza di febbre e (3) nessuna necessità di ricorso a terapia antibiotica di salvataggio. E' stato valutato nella popolazione modified intention to treat (mITT), rappresentata da tutti i pazienti randomizzati e che hanno ricevuto il trattamento assegnato (oritavancina o vancomicina).

Il margine predefinito di non inferiorità era pari al -10% in termini di differenza assoluta tra il braccio oritavancina ed il braccio vancomicina.

Il principale esito 2° dei due studi, valutato a 7-14 giorni dalla visita di fine trattamento (post therapy evaluation, PTE) era rappresentato dalla guarigione clinica, secondo valutazione dello sperimentatore. Tale esito è stato considerato primario per EMA.

Un altro esito 2° importante valutato nei due studi era rappresentato dalla riduzione  $\geq 20\%$  dell'area della lesione vs baseline (esito proposto dall'NIH).

Anche per questi esiti è stata applicata un'ipotesi di non inferiorità con un margine del -10% assoluto.

#### **Risultati principali:**

##### **Risposta clinica precoce (esito 1°):**

Studio SOLO I: l'82,3% dei pazienti nel braccio oritavancina ed il 78,9% nel braccio vancomicina ha raggiunto l'esito, con una differenza assoluta fra i bracci pari a +3,4% [95% CI da -1,6 a +8,4]. La non inferiorità è stata, quindi, dimostrata.

Studio SOLO II: l'80,1% dei pazienti nel braccio oritavancina e l'82,9% nel braccio vancomicina ha raggiunto l'esito, con una differenza assoluta fra i bracci pari a -2,7% [95% CI da -7,5 a +2,0]. La non inferiorità è stata, quindi, dimostrata.

##### **Guarigione clinica alla PTE (esito 2° principale):**

Studio SOLO I: il 79,6% dei pazienti nel braccio oritavancina e l'80,0% nel braccio vancomicina ha raggiunto l'esito, con una differenza assoluta fra i bracci pari a -0,4% [95% CI da -5,5 a +4,7]. La non inferiorità è stata dimostrata.

Studio SOLO II: l'82,7% dei pazienti nel braccio oritavancina e l'80,5% nel braccio vancomicina ha raggiunto l'esito, con una differenza assoluta fra i bracci pari a +2,2% [95% CI da -2,6 a +7,0]. La non inferiorità è stata dimostrata.

##### **Riduzione $\geq 20\%$ dell'area della lesione vs baseline (esito 2° importante):**

Studio SOLO I: l'86,9% dei pazienti nel braccio oritavancina e l'82,9% nel braccio vancomicina ha raggiunto l'esito, con una differenza assoluta fra i bracci pari a +4,1% [95% CI da -0,5 a +8,6]. La non inferiorità è stata dimostrata.

Studio SOLO II: l'85,9% dei pazienti nel braccio oritavancina e l'85,3% nel braccio vancomicina ha raggiunto l'esito, con una differenza assoluta fra i bracci pari a +0,6% [95% CI da -3,7 a +5,0]. La non inferiorità è stata dimostrata.

<sup>5</sup> Oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test di coagulazione di laboratorio comunemente utilizzati. Di conseguenza si possono produrre risultati non attendibili.

I report dei due studi contengono anche una analisi dei risultati per patogeno isolato (MSSA o MRSA) condotta nella popolazione valutabile microbiologicamente (poco meno di 1/3 dei pazienti arruolati in SOLO I ed il 21% circa dei pazienti arruolati in SOLO II). I risultati non appaiono supportare la non inferiorità rispetto all'esito primario sia nelle infezioni in cui è isolabile MRSA che MSSA nello studio SOLO I e limitatamente a MSSA nello studio SOLO II, tuttavia la dimensione campionaria non consente di trarre conclusioni definitive.

**Sicurezza.** Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza sono state: nausea (9-11% dei pazienti), reazioni nella sede dell'infusione (4% dei pazienti in SOLO I), cefalea (7% circa dei pazienti), vomito (4,4-4,9%), aumento delle transaminasi (2-5% dei pazienti), diarrea (3-5% dei pazienti).

Il farmaco lega i reagenti fosfolipidici impiegati nei test di coagulazione di laboratorio comunemente utilizzati alterandone l'esito. Pertanto l'RCP riporta una controindicazione all'uso endovenoso di eparina sodica non frazionata per 5 giorni dopo la somministrazione di oritavancina dato che i risultati del test del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono rimanere falsamente elevati fino a 120 ore dopo la somministrazione di oritavancina e l'avvertenza che il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di warfarin non risulta affidabile fino a 12 ore dopo una dose di oritavancina, poiché l'antibiotico può prolungare artificialmente il tempo di protrombina e l'INR fino a 12 ore dopo la sua infusione.

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

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

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione delle indicazioni di ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor al trattamento di pazienti con fibrosi cistica a partire dai 12 anni di età che presentano almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR). Rispetto a tale estensione AIFA ha negoziato la rimborsabilità SSN per i pazienti eterozigoti che presentano sul secondo allele una mutazione di gating (genotipo F/G) o di funzione residua (genotipo F/RF) o non classificata (genotipo F/non classificato) o non identificata (genotipo F/non identificato). A tale estensione è stata riconosciuta l'innovatività condizionata. Il farmaco è classificato in classe A RRL e la prescrizione da parte dei Centri per la fibrosi cistica deve avvenire attraverso il relativo Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento da questo definiti.

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

La fibrosi cistica (FC) è una malattia rara (la prevalenza nella UE è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui), a carattere autosomico recessivo. L'insorgenza dei segni e sintomi avviene di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio); la malattia ha un andamento cronico ed in genere progressivo.

Dal punto di vista genetico, è caratterizzata da mutazioni nel gene CFTR che codifica per una proteina canale cAMP-dipendente che regola lo scambio di elettroliti, in particolare di ioni cloruro, attraverso la membrana cellulare.

Lo squilibrio nei livelli di ioni cloruro transmembrana e nei livelli di ioni bicarbonato che si verifica come conseguenza comporta una riduzione della solubilità e la aggregazione delle mucine con conseguente aumento della densità delle secrezioni. Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio, il pancreas e, più raramente, l'intestino o il fegato, anche se possono essere interessati tutti gli organi interni. Nei maschi è solitamente presente sterilità.

Mortalità e morbilità dipendono dall'entità delle lesioni bronco-polmonari.

La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione delle mutazioni nel gene CFTR.

Sono state descritte più di 2.000 mutazioni. La mutazione delta F508 (F508del) è quella più frequentemente riscontrata (oltre l'80% dei pazienti con diagnosi di fibrosi cistica), mentre il 20% dei casi correla con altre 30 mutazioni.

Le mutazioni possono comportare deficit quantitativo o qualitativo della proteina canale codificata dal gene CFTR a livello di membrana ed in base al meccanismo con cui alterano la funzione di CFTR vengono convenzionalmente suddivise nelle seguenti classi:

- Classe I: produzione di una proteina difettosa
- Classe II: alterazioni nella processazione della proteina
- Classe III: alterazioni nella regolazione della proteina
- Classe IV: alterazioni nella conduttanza degli ioni cloruro
- Classe V: riduzione del quantitativo di proteina CFTR funzionale prodotta (ridotta trascrizione)

Le mutazioni di Classe I, II e III comportano una perdita pressochè completa della funzione di trasporto di CFTR, vengono definite “mutazioni a funzione minima” (MF) e portano generalmente al fenotipo classico della malattia, a maggior gravità clinica; le mutazioni delle classi IV e V si associano ad un fenotipo meno grave e sono definite “mutazioni a funzione residua” (RF).

Da alcuni anni sono stati sviluppati farmaci che agiscono direttamente sul meccanismo eziopatogenetico della malattia, aumentando il *trafficking* di proteina CFTR funzionale alla superficie cellulare e/o la probabilità di gating della proteina una volta che ha raggiunto la superficie della cellula.

I farmaci attualmente disponibili appartengono alla famiglia dei “caftani” e sono commercializzati come monocomponenti (solo ivacaftor) o associazioni, in formulazione orale. L’individuazione del paziente candidato al trattamento con ciascun farmaco/associazione avviene sulla base della/delle mutazioni di cui è portatore.

In particolare, l’associazione preconstituita tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor è indicata e rimborsata in associazione estemporanea con ivacaftor per l’uso a partire dai 12 anni di età in pazienti omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per F508del nel gene CFTR. Nei pazienti eterozigoti è stata autorizzata e rimborsata SSN l’indicazione nei portatori sul secondo allele di una mutazione a funzione minima (MF). Più recentemente è stata approvata l’estensione dell’indicazione ai pazienti che presentano almeno una mutazione F508del. Tale estensione si è basata sui risultati di uno studio in cui sono stati arruolati pazienti eterozigoti che presentano sul secondo allele una mutazione di gating (genotipo F/G) o di funzione residua (genotipo F/RF) o non classificata (genotipo F/non classificato) o non identificata (genotipo F/non identificato). AIFA ha conseguentemente negoziato la rimborsabilità SSN per l’uso in tali setting di pazienti e legato la prescrizione del farmaco alla compilazione di un registro web based ad hoc.

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

Lo studio 104 ha supportato la registrazione della associazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELEXA/TEZA/IVA) + ivacaftor per l’uso nell’estensione al trattamento di pazienti eterozigoti con fenotipo F508del/qualunque mutazione. Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco della durata di 8 settimane che ha arruolato 258 pazienti di età  $\geq 12$ anni (età media 38 anni, il 90,7% dei pazienti erano adulti), con una diagnosi confermata di fibrosi cistica, un genotipo F508del/gating o F508del/RF, un valore di ppFEV<sub>1</sub> compreso tra il 40% ed il 90% dell’atteso (ppFEV<sub>1</sub> medio 67-68% dell’atteso; la metà circa dei pazienti aveva valori di ppFEV<sub>1</sub> tra il 40% ed il 70% dell’atteso, il 40% dei pazienti presentava valori tra il 70% ed il 90%) ed una malattia stabile secondo il giudizio dello sperimentatore.

I pazienti, dopo una fase di run-in di 4 settimane durante le quali in coerenza con la mutazione presente hanno assunto la terapia eziologica con caftani appropriata (IVA in monoterapia se portatori di una mutazione di gating o TEZA/IVA + IVA se portatori di mutazione RF) sono stati randomizzati 1:1 allo switch ad elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor oppure a proseguire la terapia in corso con ivacaftor o ivacaftor + tezacaftor e sono stati stratificati in base al comparator, al valore del ppFEV<sub>1</sub> (<70% vs  $\geq 70\%$ ) ed alla concentrazione degli ioni Cl<sup>-</sup> nel sudore (<30mmol/L o  $\geq 30$ mmol/L).

L’esito primario era rappresentato dalla variazione assoluta del ppFEV<sub>1</sub> a 8 settimane vs baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA.

Sono stati valutati come esiti secondari principali a 8 settimane, secondo l’ordine gerarchico con cui sono riportati i seguenti esiti:

1. la variazione assoluta dei livelli di Cl<sup>-</sup> nel sudore rispetto al baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA;
2. la variazione assoluta del ppFEV<sub>1</sub> a 8 settimane rispetto baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA vs comparator;
3. la variazione assoluta dei livelli di Cl<sup>-</sup> nel sudore rispetto al baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA vs comparator.

**Risultati principali:**

**Variatione assoluta del ppFEV<sub>1</sub> a 8 settimane vs baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA (esito 1°):** lo switch a TEZA/ELEXA/IVA + IVA ha determinato una variazione del 3,7% del ppFEV<sub>1</sub>.

**Principali esiti secondari (in ordine gerarchico di valutazione):**

**Variatione assoluta dei livelli di Cl<sup>-</sup> nel sudore rispetto al baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA:** la concentrazione dei Cl<sup>-</sup> si è ridotta di 22,3 mmol/L nel braccio TEZA/ELEXA/IVA + IVA.

**Variatione assoluta del ppFEV<sub>1</sub> a 8 settimane rispetto al baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA vs comparator:** la variazione del ppFEV<sub>1</sub> nel braccio di confronto è stata pari allo 0,2% rispetto al 3,7% osservato nel braccio ELEXA/TEZA/IVA + IVA con una differenza assoluta pari al 3,5% [95% CI 2,2-4,7]. Tale differenza seppur statisticamente significativa risulta comunque inferiore rispetto alla differenza minima considerata clinicamente rilevante, pari al 5%.

**Variatione assoluta dei livelli di Cl<sup>-</sup> nel sudore rispetto al baseline nel gruppo ELEXA/TEZA/IVA + IVA vs comparator:** la variazione dei livelli di Cl<sup>-</sup> nel braccio di confronto è stata pari a 0,7 mmol/L rispetto alle 22,3 mmol/L osservate nel braccio ELEXA/TEZA/IVA + IVA con una differenza assoluta pari a -23,1 mmol/L [95% CI da -26,1 a -20,1].

AIFA ha riconosciuto all'associazione ELEXA/TEZA/IVA + IVA l'innovatività potenziale, sulla base di:

- un bisogno terapeutico considerato moderato, in considerazione della disponibilità di alternative terapeutiche per le due principali mutazioni oggetto dello studio registrativo di estensione (genotipo F/G e F/RF), con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti (quali la riduzione del declino in ppFEV<sub>1</sub>, predittore di mortalità) e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente (eventi avversi respiratori, epatici, oculari e cutanei);
- un valore terapeutico aggiunto considerato moderato in quanto lo studio registrativo seppur con limiti che sono attribuibili al disegno ed alla breve durata, sembra indicare una maggiore efficacia clinica rispetto ai trattamenti attualmente disponibili, comunque di entità modesta e complessivamente un miglior rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili in tale setting (IVA in monoterapia nella popolazione F/G e TEZA/IVA + IVA in regime di combinazione con Kalydeco® nella popolazione F/RF)
- una qualità delle prove considerata bassa. Allo studio 104 è stato applicato un downgrading per "indirectness" (durata breve dello studio in rapporto a quella effettiva del trattamento nella pratica clinica, incertezza rispetto all'efficacia sulla riduzione delle riacutizzazioni polmonari e sui diversi genotipi considerati) ed un downgrading per mancata generalizzabilità rispetto alla popolazione totale inclusa nell'indicazione autorizzata (F/any), poiché nello studio non sono stati arruolati pazienti con genotipo F/non classificata e F/non identificata.

La Scheda di valutazione dell'innovatività è disponibile sul sito di AIFA al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1690663/17\\_Kaftrio\\_Kalydeco\\_genotipo\\_F-G\\_e\\_F-RF\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1690663/17_Kaftrio_Kalydeco_genotipo_F-G_e_F-RF_scheda_innovativita_GRADE.pdf)

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

**DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di atidarsagene autotemcel per il "trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente (GMFC-MLD ≤1) e prima dell'inizio del declino cognitivo (QI ≥85),

indicazione per la quale il farmaco è rimborsato dal SSN.

**L'unico centro individuato in Italia per la prescrizione e somministrazione del farmaco ha sede presso l'Ospedale S. Raffaele di Milano. E' previsto che la prescrizione avvenga attraverso il registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.**

**Atidarsagene autotemcel è classificato in classe H OSP. AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività.**

### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una malattia lisosomiale rara (si stima che interessi 1,1:100.000 nati vivi in EU), autosomica recessiva, causata dal deficit di arilsulfatasi A (ARSA) conseguente a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima.

La ridotta attività di ARSA comporta l'accumulo di sulfatidi nei lisosomi degli oligodendrociti, della microglia e di alcuni neuroni del SNC e del SN periferico con progressivi danni alla microglia, demielinizzazione, infiammazione e morte neuronale. Si verifica di conseguenza una perdita progressiva delle funzioni motorie e cognitive fino al decesso.

Sono descritte 3 forme cliniche, in base all'età di insorgenza dei sintomi:

- infantile tardiva (insorgenza ad un'età ≤30 mesi) [40-60% dei casi di MLD]
- giovanile [giovanile precoce (insorgenza ad un'età compresa tra 30 mesi e 6 anni) e giovanile tardiva (insorgenza ad un'età compresa tra 7 e 16 anni)] [20-40% dei casi di MLD]
- adulta (insorgenza ad un'età ≥17 anni) [18-20% dei casi di MLD]

La precocità di insorgenza dei sintomi rispetto all'età e la presenza di sintomi motori all'esordio si associano ad una maggior gravità e ad una più rapida progressione della MLD.

Atidarsagene autotemcel è una terapia genica contenente una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34+ che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano dell'arilsulfatasi A (ARSA).

E' prevista un'unica somministrazione attraverso CVC. Prima dell'infusione della terapia genica è necessario il condizionamento mieloablativo per consentire l'attecchimento delle cellule.

L'intera procedura di prelievo delle cellule autologhe e di infusione del farmaco deve avvenire in un Centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)<sup>6</sup>. In Italia è stato individuato un unico Centro autorizzato alla somministrazione, presso l'Ospedale S. Raffaele di Milano.

Secondo quanto previsto in RCP, i pazienti sono tenuti a iscriversi e ad essere seguiti in uno studio di follow-up per comprendere meglio l'efficacia e la sicurezza sul lungo periodo del farmaco, con particolare riferimento al rischio di oncogenesi inserzionale.

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

L'approvazione mediante procedura centralizzata di atidarsagene autotemcel si è basata principalmente sui risultati dello studio 201222. Si tratta di uno studio prospettico, monocentrico, in aperto, a braccio singolo di fase 1/2 che ha arruolato pazienti con MLD infantile tardiva e giovanile precoce che hanno ricevuto la terapia genica.

Il report pubblicato si riferisce ad un'analisi integrata dello studio e del programma di expanded access, per un totale di 29 pazienti, di cui 16 con MLD tardiva e 13 con MLD giovanile precoce. [Fumagalli F et al. Lancet 2022] Per entrambi gli studi i criteri di inclusione erano rappresentati da: diagnosi molecolare e biochimica di MLD in forma infantile tardiva presintomatica o giovanile precoce presintomatica o con manifestazioni cliniche precoci<sup>7</sup>. Il 94% dei bambini arruolati con una diagnosi di MLD infantile tardiva ed il 38% di quelli con una diagnosi di MLD giovanile precoce era presintomatico e, rispettivamente, il 6% ed il 62% presentava manifestazioni cliniche precoci.

<sup>6</sup> I Centri devono essere accreditati JACIE

<sup>7</sup> il paziente doveva avere un punteggio relativo al quoziente intellettivo (QI) ≥70 ed essere in grado di fare ≥ 10 passi senza assistenza

Gli esiti primari erano rappresentati dalla variazione nel punteggio totale relativo alle abilità grosso-motorie (valutate mediante GMFM-88<sup>8</sup>; era considerata clinicamente rilevante una variazione  $\geq 10\%$ ) a 2 anni dal trattamento e dalla variazione della attività di ARSA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) a 2 anni dal trattamento vs pre-trattamento.

Attualmente sono disponibili i dati del follow up fino a 7,5 anni (mediano: 3 anni circa).

I risultati ottenuti nei pazienti trattati con la terapia genica sono stati confrontati con controlli storici, appaiati per età e tipo di MLD e rappresentati da una coorte di 31 pazienti con MLD ad insorgenza precoce arruolati in uno studio non interventistico prospettico che aveva lo scopo di valutare la storia naturale della malattia (pazienti arruolati dal 2004; i dati sono stati raccolti in modo retrospettivo/prospettico per il periodo 2000-2017).

#### **Risultati principali:**

##### **Esiti primari (valutati a 2 anni dal trattamento):**

**Variatione media nel punteggio totale relativo alle abilità grosso-motorie vs baseline:** è stata pari al 73,1% nei bambini con MLD infantile tardiva ed al 78,7% nei bambini con MLD giovanile precoce. Per entrambe le diagnosi, la variazione rispetto al baseline è risultata nettamente maggiore rispetto alla variazione minima clinicamente rilevante del +10%.

La differenza rispetto ai controlli storici è risultata pari, rispettivamente, al 65,6% [95% CI 48,9-82,3] per la MLD infantile tardiva ed al 42,0% [95% CI 12,3-71,8] nella MLD giovanile precoce.

Il risultato è stato mantenuto a 3 anni.

**Variatione dell'attività di ARSA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) vs periodo pre-trattamento:** l'attività di ARSA nei PBMCs è risultata aumentata in modo rilevante a 2 anni. In particolare, l'aumento medio è stato di 18,7 volte nei bambini con MLD infantile tardiva e di 5,7 volte nei bambini con MLD giovanile precoce e si è mantenuto durante il follow up.

**Sicurezza.** Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequentemente segnalati sono stati: neutropenia febbrile (23/29 pazienti, pari al 79%), alterazioni dell'andatura (15/29, 52%) e stomatite (12/29, 41%). La maggior parte degli eventi avversi era correlata al condizionamento con busulfan o alla progressione della MLD.

Tre pazienti (10%) hanno manifestato eventi venooclusivi e 2 (7%) microangiopatia trombotica associati al condizionamento; un paziente ha richiesto l'infusione di cellule autologhe non manipolate per raggiungere il recupero ematologico pieno.

Quattro pazienti hanno sviluppato eventi correlati alla formazione di anticorpi anti-ARSA; gli eventi si sono risolti spontaneamente o dopo trattamento con rituximab, senza pregiudicare l'efficacia clinica.

Non sono emerse evidenze di espansione clonale maligna, di replicazione di lentivirus competenti, né altri eventi avversi indicativi di trasformazione oncogena.

Dall'analisi del sito di inserzione è risultato un pattern di ricostituzione policlonale, senza evidenze di dominanza clonale.

Tenuto conto della durata relativamente breve dello studio, il rischio di trasformazione oncogena è comunque oggetto di specifico monitoraggio nell'ambito del risk management plan del farmaco.

AIFA ha riconosciuto ad atidarsagene autotemcel l'innovatività sulla base di:

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

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

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1690663/30\\_Libmeldy\\_scheda\\_innovativita\\_MLD\\_Juvenile\\_GRADE\\_Late\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1690663/30_Libmeldy_scheda_innovativita_MLD_Juvenile_GRADE_Late_GRADE.pdf)

<sup>8</sup> **GMFM-88:** scala a 88 item ognuno dei quali può assumere un punteggio da 0 a 3 (punteggio massimo = 264), organizzati in 5 domini (sdraiarsi e rotolare, sedere; strisciare e inginocchiarsi; alzarsi; camminare; correre e saltare). Rispetto al punteggio totale, ai fini della valutazione dell'esito primario è stato calcolato uno score percentuale composito, dove lo 0% corrisponde alla perdita dei movimenti volontari.

### 3.1. Clormetina gel rinegoziazione AIFA

#### DECISIONE DELLA CRF

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 79 del 04.04.2022 della determina di negoziazione del gel di clormetina, classificato in classe H con regime di fornitura RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo, dermatologo, internista) la Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR ed ha confermato il parere espresso nella riunione di gennaio 2020 rispetto all'individuazione di un unico Centro regionale per la prescrizione, tenuto conto della rarità del linfoma cutaneo a cellule T tipo Micosi Fungoide, della peculiarità del trattamento e della necessità di follow up del paziente in tempi ravvicinati per valutarne efficacia e tollerabilità (determina di aggiornamento del PTR n. 3966 del 09/03/2020, [https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/det-3966\\_2020-aggiornamento-ptr-gennaio-2020.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/det-3966_2020-aggiornamento-ptr-gennaio-2020.pdf) ).

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