



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

## COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 02 marzo 2023 ore 14:30 – 18:46

La riunione si è tenuta in videoconferenza attraverso piattaforma Teams.

Hanno partecipato i seguenti componenti della CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Nicola Cosimo Facciolongo, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giuseppe Longo, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Ricconi, Dott.ssa Lucia Rossi, Dott. Denis Savini, Prof.ssa Valeria Tugnoli, Prof. Pierluigi Viale.

La Dott.ssa Rosaria Di Lorenzo ha partecipato dalle ore 15.13 ed il Dott. Stefano Tamberi dalle 14.45 alle 16.10 per impegni istituzionali concomitanti; la Dott.ssa Marcora Mandreoli ha partecipato fino alle 16.30 e la Dott.ssa Maria Giulia Negri fino alle 17.48.

### **Presenze Segreteria Scientifica:**

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

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

### **1.1. GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione**

**TRASTUZUMAB DERUXTECAN PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA MAMMELLA HER2-LOW, NON RESECABILE O METASTATICO**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco ha valutato la richiesta proveniente da alcuni oncologi della Regione di avere la disponibilità di trastuzumab deruxtecan (TD) per la nuova indicazione approvata da EMA nel dicembre 2022 ed ancora in fase di negoziazione AIFA. L'indicazione in oggetto è la seguente: "trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante".

Il farmaco è attualmente classificato in fascia Cnn (ai sensi della L.189/2012, GU n.88 del 13/04/2021) ed è in fase di negoziazione da parte di AIFA per tutte le tre indicazioni registrate EMA e attualmente è reperibile esclusivamente attraverso importazione dall'estero. Non sono disponibili forme di accesso precoce al farmaco come programmi di uso terapeutico o uso terapeutico nominale ai sensi del DM 17 settembre 2017. La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova indicazione di TD, considerata l'entità del beneficio che tale trattamento potrebbe portare alle donne con tumore mammario HER2-low, metastatico (lo studio registrativo riporta una differenza statisticamente significativa sia in termini di OS, pari a +6,6 mesi, sia in termini di PFS, pari a +4,8 mesi, a favore del braccio con TD rispetto alla chemioterapia a scelta dello sperimentatore), in assenza della disponibilità di trattamenti standard ed in generale di trattamenti di pari efficacia nello specifico setting e tenuto conto della ampia proporzione di pazienti candidabili al trattamento con TD, ritiene che sia opportuno chiedere ad AIFA l'inserimento di TD per l'indicazione in oggetto secondo la L.648/96 chiedendo espressamente, anche per non creare intralcio alla Negoziazione che l'inserimento nelle liste della L.648/96 sia per un periodo di tempo limitato. La CRF dà, pertanto, mandato al gruppo GREFO di valutare l'argomento ai fini della richiesta di inserimento in L.648/96 chiedendo di identificare i criteri di selezione dei pazienti candidabili.

In attesa della decisione di AIFA di eventuale accoglimento della richiesta, la CRF propone di condividere la strategia di accesso al farmaco in modo omogeneo per tutta la Regione al fine di consentire alle CF di Area

Vasta/NOP di applicare criteri omogenei alle eventuali richieste dei clinici di accesso al farmaco in questa fase di classificazione in Cnn. Per tale motivo viene richiesto al GReFO di individuare criteri di selezione dei pazienti che potrebbero trarre il massimo vantaggio da questa opzione terapeutica, con particolare riferimento ad identificare i criteri che definiscono le pazienti senza una valida alternativa terapeutica. Appena il gruppo GReFO individuerà tali criteri questi verranno condivisi con le Commissioni del Farmaco di Area Vasta. La CRF sottolinea che tale utilizzo potrà avvenire dietro valutazione, caso per caso, e previa autorizzazione da parte delle Direzioni Sanitarie aziendali in merito ai costi. In attesa di tali valutazioni le richieste di utilizzo del farmaco sono sospese.

## 1.2. Fattori VIII della coagulazione ricombinanti a lunga emivita (damoctocog alfa pegol, rurioctocog alfa pegol, turoctocog alfa pegol)

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili in particolare per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza legati alla pegilazione, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR degli rFVIII pegilati ad emivita prolungata (EHL): damoctocog alfa pegol, rurioctocog alfa pegol e turoctocog alfa pegol. Gli rFVII EHL sono classificati in classe A RR PHT, con prescrizione mediante Piano terapeutico da parte dei Centri per le Malattie Emorragiche Congenite (MEC).

La CRF ha approvato le seguenti raccomandazioni, elaborate in accordo con gli specialisti dei Centri per le Malattie Emorragiche Congenite della Regione Emilia-Romagna:

#### Premesso che:

- a seguito dell'inserimento degli rFVIII pegilati, sono attualmente presenti in PTR e disponibili per la prescrizione tutti i prodotti a base di rFVIII ad emivita prolungata (extended half life, EHL) reperibili in commercio:
  - o Efmoroctocog alfa, in cui il prolungamento dell'emivita è ottenuto attraverso la coniugazione con il frammento Fc delle immunoglobuline, inserito in PTR con Det. 5830 del 20.04.2017;
  - o 3 rFVIII in cui il prolungamento dell'emivita è ottenuto mediante diverse tecniche di pegilazione:
    - Damoctocog alfa pegol
    - Rurioctocog alfa pegol
    - Turoctocog alfa pegol
- tutti gli rFVIII-EHL sono approvati e rimborsati per il trattamento e la profilassi del sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII);
- solo efmoroctocog alfa è autorizzato in tutte le fasce d'età;
- gli rFVIII pegilati sono autorizzati a partire dai 12 anni di età e per tali farmaci non sono attualmente disponibili dati nei pazienti non precedentemente trattati (PUPs);
- EMA ha valutato favorevole il rapporto rischio beneficio nell'ambito delle indicazioni approvate per tutti gli rFVIII-EHL;
- per quanto riguarda l'uso nella profilassi dei sanguinamenti, la scelta di utilizzare un rFVIII EHL dipende dal profilo farmacocinetico valutato nel singolo paziente, in funzione dalle sue caratteristiche cliniche e dei livelli target di FVIII da garantirgli;
- per quanto riguarda l'uso nel trattamento al bisogno, la scelta di utilizzare un rFVIII EHL può essere considerata al fine di ottenere l'obiettivo terapeutico individuale e garantire un miglior impatto organizzativo nell'ambito della gestione dell'urgenza clinica

#### si raccomanda:

- nella pratica clinica, in assenza di specifiche condizioni/comorbidità e verificata la risposta farmacocinetica individuale, di tenere conto nella scelta del farmaco, per l'uso prevalente, anche del rapporto costo/opportunità;  
Tale raccomandazione è applicabile sia alla profilassi a lungo termine che alla terapia al bisogno.
- nel trattamento al bisogno di garantire comunque la continuità terapeutica nei pazienti già in profilassi con un rFVIII-EHL.

### **1.3. Bulevirtide per il trattamento dell'epatite D (farmaco ad innovatività condizionata)**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto dei seguenti elementi:

- nella G.U. n. 20 del 25.01.2023 è stata pubblicata la Determina relativa alla negoziazione del farmaco bulevirtide per l'indicazione "trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pz adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata" ed al farmaco è stata riconosciuta l'innovatività condizionata;
- era attesa la commercializzazione per il 27.02.2023 ma con propria comunicazione la Ditta Gilead nella stessa data ha informato che la disponibilità effettiva del farmaco in Italia è prevista non prima della fine di aprile 2023, per ragioni legate alla produzione che impattano sulla disponibilità del farmaco a livello mondiale;
- la stessa Ditta ha garantito la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento nell'ambito del programma di uso compassionevole in corso;

ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di bulevirtide, raccomandando che stante la situazione di carenza del farmaco la sua prescrizione avvenga solamente per i pazienti che presentano una condizione clinica tale da richiedere, a giudizio dello specialista, l'inizio della terapia con urgenza.

A tal fine, la CRF chiede che il Settore Assistenza Ospedaliera verifichi l'effettiva possibilità di importazione dall'estero del farmaco ed approfondisca con la Ditta titolare AIC la possibilità di acquisirlo secondo le condizioni negoziali per il trattamento dei casi che presentano la necessità di iniziare la terapia con urgenza.

### **1.4. Ranibizumab per la retinopatia del prematuro**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione di indicazioni di ranibizumab all'uso "nei neonati pretermine per il trattamento della retinopatia del prematuro (ROP) in zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 3+) o AP-ROP (Aggressive Posterior ROP)". Il farmaco è classificato in classe H OSP. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Oculistica deve avvenire attraverso la Scheda web based AIFA multifarmaco per la prescrizione degli antiVEGF intravitreali, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

La retinopatia del prematuro (ROP) è una malattia proliferativa dei vasi retinici in sviluppo che può colpire i nati prematuri prima della 32° settimana di gestazione e/o peso alla nascita < 1.500 g. Sulla base dei dati di letteratura si stima che il 26,9% dei nati pretermine (prima della 32° settimana di gestazione) sia affetto da ROP.

Durante la vita fetale, i vasi sanguigni che nutrono la retina si sviluppano in senso centrifugo, dal nervo ottico centrale alla periferia e terminano questo sviluppo poco prima della nascita nei neonati a termine; nel prematuro, invece, tale processo si completa dopo la nascita.

La ROP si verifica in conseguenza di un'anormale proliferazione dei vasi retinici che determinano una cresta di tessuto tra la retina centrale vascolarizzata e la retina periferica non vascolarizzata; lo sviluppo di ROP è di conseguenza correlato alla proporzione di retina che rimane avascolare alla nascita. Nelle forme gravi, la neovascolarizzazione invade il vitreo.

La diagnosi viene posta mediante oftalmoscopia.

Si stima che il 12,8% dei pazienti affetti da ROP richieda il trattamento.

Il trattamento di riferimento è stato finora il laser.

Ranibizumab ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento della ROP a settembre 2021.

In base a quanto riportato in RCP, deve essere somministrato alla posologia raccomandata di 0,2 mg (0,02 ml) mediante iniezione intravitreale in condizioni asettiche, utilizzando il Kit VISISURE che include una siringa ad alta precisione a basso volume ed un ago per iniezione 30Gx ½".

Il trattamento iniziale è di una singola iniezione per occhio; possono essere trattati entrambi gli occhi nello stesso giorno.

Se vi sono segni di attività della malattia, entro sei mesi dall'inizio del trattamento possono essere somministrate fino a tre iniezioni per occhio con un intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio di almeno quattro settimane.

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

La registrazione mediante procedura centralizzata di ranibizumab per il trattamento della ROP si è basata principalmente sui risultati dello studio RAINBOW, un RCT di fase III, in aperto, multicentrico, che ha arruolato un totale di 225 neonati prematuri (il 37% dei neonati aveva un'età gestazionale  $\leq 24$  settimane; il 25% tra 24 e 27 settimane ed il 38%  $\geq 27$  settimane) con un peso alla nascita  $< 1.500$  g (peso medio: 800 g circa) e una diagnosi di ROP bilaterale in zona I e stadio 1+, 2+, 3 o 3+ (38% dei neonati) o in zona II stadio 3+ (61%) oppure ROP posteriore aggressiva (AP-ROP; 13% dei neonati). [Stahl A et al. Lancet 2019]

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere una iniezione intravitreale di ranibizumab, alla dose di 0,1 o 0,2 mg, oppure il trattamento con laser.

Nei bracci di trattamento con ranibizumab, erano consentite fino a 2 somministrazioni ulteriori di farmaco a distanza di almeno 28 giorni tra loro e nel braccio laser trattamenti successivi fino al giorno 11, se a giudizio del clinico erano presenti segni di persistenza o di recidiva della retinopatia.

Obiettivo dello studio era dimostrare la superiorità di ranibizumab 0,2 mg rispetto al trattamento laser.

L'esito primario composito di efficacia era rappresentato dalla sopravvivenza senza ROP attiva<sup>1</sup>, esiti strutturali sfavorevoli<sup>2</sup> o la necessità di ricorrere al trattamento alternativo per il confronto ranibizumab 0,2 mg vs laser.

L'esito secondario principale era rappresentato dalla sopravvivenza senza ROP attiva, esiti strutturali sfavorevoli o la necessità di ricorrere al trattamento alternativo per il confronto ranibizumab 0,1 mg vs laser o vs ranibizumab 0,2 mg.

Entrambi gli esiti sono stati valutati al termine del periodo di follow up di 24 settimane.

E' attualmente in corso l'estensione a 5 anni dello studio, di cui risultano pubblicati i soli risultati a 2 anni. Obiettivo dell'estensione è quello di valutare sicurezza ed esiti a lungo termine del trattamento. [Marlow N et al. Lancet Child Adolesc Health 2021]

#### **Principali risultati:**

**Sopravvivenza senza ROP attiva, esiti strutturali sfavorevoli o la necessità di ricorrere al trattamento alternativo per il confronto ranibizumab 0,2 mg vs laser (esito primario):** l'esito è stato raggiunto dal 66% dei neonati nel braccio di trattamento con laser e dall'80% dei neonati nel braccio ranibizumab 0,2 mg; la superiorità nell'analisi non aggiustata non è stata dimostrata: OR 2,19 [95% CI 0,99–4,82].

In un'analisi post hoc esplorativa, condotta aggiustando per i potenziali fattori di confondimento (età gestazionale, area geografica, sesso del neonato), ranibizumab 0,2 è risultato superiore al laser: OR 2,32 [95% CI 1,04–5,16].

Sessantuno neonati hanno richiesto più di un trattamento post-baseline: 23 (31%) nel braccio ranibizumab 0,2 mg, 24 (31%) nel braccio ranibizumab 0,1 mg e 14 (19%) nel braccio laser.

**Sicurezza.** Con ranibizumab intravitreale sono stati segnalati un caso di cataratta moderata al giorno 28 e un caso di endoftalmite monolaterale in un neonato con storia di congiuntivite da stafilococco trattata con la terapia antibiotica topica 11 giorni prima della somministrazione di ranibizumab.

**Risultati a due anni - estensione dello studio RAINBOW:** 153/225 bambini (85%) sono stati valutati a 20-28 mesi di età. Nessun bambino ha sviluppato nuove anomalie strutturali oculari.

Non si sono osservati eventi avversi considerati dallo sperimentatore correlati al trattamento a cui i pazienti erano stati randomizzati nello studio; lo sviluppo dei bambini così come la comparsa di sintomi respiratori è risultata simile tra i bracci.

<sup>1</sup> **ROP attiva:** dilatazione dei capillari in almeno due quadranti o presenza di vasi extraretinici che si estendono dalla retina nel vitreo con il rischio potenziale di compromettere la vista

<sup>2</sup> **Esiti strutturali sfavorevoli:** anomalie strutturali che hanno un effetto potenziale sulle acuità visiva

### 1.5. Nuovo biosimilare di bevacizumab

#### DECISIONE DELLA CRF

**La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR di un ulteriore biosimilare di bevacizumab (Vegzelma®).**

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Vegzelma® è un nuovo biosimilare di Avastin® disponibile in commercio dal 09/01/2023 come concentrato per soluzione per infusione in flaconcini da 4 ml e 16 ml (25mg/ml). È stato approvato da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC emendata dalla Directive 2004/27/EC). Questo prodotto presenta indicazioni terapeutiche identiche al farmaco di riferimento (Avastin®) ed è rimborsato SSN in classe H OSP. Attualmente Vegzelma® non è inserito nell’ambito della Legge 649/96 per il trattamento: della Degenerazione della Macula Legata all’Età (DMLE), dell’edema maculare diabetico e per la preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica.

Come per ogni prodotto biosimilare anche per Vegzelma® l’autorizzazione di EMA è avvenuta dopo una valutazione della qualità, dell’efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali: *Guideline on similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev 1); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014*; in accordo alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010*), applicando l’esercizio di comparabilità.

Lo studio clinico valutato da EMA ai fini registrativi è un RCT di fase 3 in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato CT-P16 (N=342) e Avastin® EU (N= 347) 15 mg/kg per via EV in associazione a carboplatino e paclitaxel (ogni 3 sett. per 4-6 cicli) in pazienti con NSCLC non squamoso o non specificato, recidivato o metastatico (*Verschraegen C et al. BioDrugs (2022) 36:749–760*). L’esito primario di efficacia valutato durante i 6 cicli di induzione era il tasso di risposta obiettiva completa (ORR basato sulla migliore risposta ottenuta nel periodo in studio, misurato come RR (intervallo di equivalenza predefinito da 0,73 a 1,36) oppure come diff. del rischio RD (intervallo  $\pm$  12,5%) sia nella popolazione ITT che nella e popolazione PP.

Vegzelma® ha dimostrato l’equivalenza rispetto all’originator Avastin® EU considerato che l’esito primario (ORR) durante il periodo di induzione, nella popolazione ITT, è stato raggiunto dal 42,40% dei pazienti del gruppo CT-P16 rispetto al 42,07% del gruppo trattato con EU-bevacizumab con una RD di 0,40 (IC95% da - 7,02 a 7,83, margini all’interno dell’intervallo predefinito da -12,5 a +12,5%)

Infine il CHMP di EMA non ha rilevato nuovi segnali di sicurezza ed ha dichiarato che i dati presentati soddisfano e supportano la richiesta di biosimilarità di CT-P16 con l’originator EU.

## 1.6. Acido bempedoico per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di acido bempedoico e della sua associazione preconstituita con ezetimibe per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) e della dislipidemia mista negli adulti. Entrambi sono classificati in classe A RR PHT, con Scheda di prescrizione AIFA cartacea da compilarsi a cura dello specialista o MMG che segue il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e nel follow up (GU n. 22 del 27.01.2023). La Scheda cartacea individua i seguenti setting di pazienti in cui l'acido bempedoico è prescrivibile in regime SSN, quando è sufficiente al raggiungimento del target di LDL-C<sup>3</sup> una ulteriore riduzione del colesterolo LDL di circa il 20%:

- pazienti in cui non è stato possibile raggiungere il target di LDL-C nonostante il trattamento di 1° e 2° livello con statine alla massima dose tollerata ed ezetimibe;
- pazienti in cui non è stato possibile raggiungere il target di LDL-C in corso di trattamento con ezetimibe in presenza di controindicazione o intolleranza (totale o alle alte dosi) al trattamento di 1° e 2° livello con statine;
- pazienti in cui non è stato possibile raggiungere il target di LDL-C in corso di trattamento di 1° e 2° livello con statine, alla massima dose tollerata, in presenza di intolleranza all'ezetimibe (solo per l'associazione preconstituita acido bempedoico/ezetimibe);
- pazienti che non tollerano le statine e l'ezetimibe.

La CRF ha elaborato una Scheda regionale per la prescrizione a partire dal template AIFA con l'obiettivo di facilitare i clinici, esplicitando maggiormente i criteri di eleggibilità al trattamento.

Rispetto alla modalità di dispensazione, tenuto conto della collocazione dell'acido bempedoico e della sua associazione preconstituita con ezetimibe in PHT, la CRF propone di consultare i Servizi/Dipartimenti farmaceutici al fine di individuare la modalità più opportuna di erogazione del farmaco tra erogazione diretta e DPC.

Pertanto, una decisione definitiva rispetto all'inserimento in PTR verrà assunta nella prima riunione utile, anche tenendo conto del fatto che la commercializzazione dei due farmaci è attesa per il 20 marzo pv.

Infine, tenuto conto della disponibilità di due nuovi farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e delle dislipidemie miste, la CRF considera prioritaria l'attivazione del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci cardiovascolari al fine di definire il posto in terapia di tutti i farmaci disponibili.

### MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosintrifosfato citrato liasi (ACL) che abbassa i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato.

L'ACL è un enzima a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi nel percorso di biosintesi del colesterolo.

L'acido bempedoico (AcB, ETC-1002) è un profarmaco e necessita dell'attivazione da parte dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1, espressa principalmente nel fegato e non nel muscolo scheletrico) in un derivato del CoA, l'ETC-1002-CoA.

L'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA comporta:

- la riduzione della sintesi del colesterolo nel fegato e dei livelli di LDL-C circolanti attraverso una sovraregolazione dei recettori delle lipoproteine a bassa densità;
- la soppressione della biosintesi degli acidi grassi epatici.

La posologia è di 180 mg/die; l'assunzione è indipendente dai pasti.

<sup>3</sup> \* I target di LDL-C da raggiungere in base al livello di rischio CV sono quelli previsti dalla nota AIFA 13:

**Rischio medio** (LDL-C < 130 mg/dl), **Rischio moderato** (LDL-C < 115 mg/dl)

**Rischio alto** (LDL-C < 100 mg/dl), **Rischio molto alto** (LDL-C < 70 mg/dl o riduzione di almeno il 50% del LDL-C)

## APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata di acido bempedoico e della sua associazione precostituita con ezetimibe si è basata principalmente sui risultati di 4 studi randomizzati controllati appartenenti al programma registativo CLEAR:

- gli studi **CLEAR Harmony** [Ray KK et al. NEJM 2019; N = 2.230] e **CLEAR Wisdom** [Goldberg AC et al. JAMA 2019; N = 779] condotti in pazienti adulti con malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ACVD) e/o ipercolesterolemia familiare con livelli di LDL-C non a target **nonostante la terapia di mantenimento con statine alla massima dose tollerata** con o senza altri ipolipemizzanti. Entrambi gli studi sono durati 52 settimane ed hanno confrontato acido bempedoico con placebo in add on alla terapia ipolipemizzante in corso;
- gli studi **CLEAR Serenity** [Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019; N = 345] e **CLEAR Tranquillity** [Ballantyne CM et al. Atherosclerosis 2018; N = 269], durati rispettivamente 24 e 12 settimane, in prevenzione primaria o secondaria in pazienti non a target con la terapia ipocolesterolemizzante in corso e con storia di **intolleranza alle statine**<sup>4</sup>. In entrambi gli studi l'acido bempedoico è stato confrontato con placebo, in add on alla terapia ipolipemizzante in corso. Sia nello studio Serenity che nello studio Tranquillity la randomizzazione dei pazienti nei 2 bracci è avvenuta dopo 4 settimane di run in, rispettivamente con placebo nello studio Serenity e con ezetimibe + placebo nello studio Tranquillity.

### **Studi Harmony e Wisdom (pazienti non a target nonostante la terapia di mantenimento con statine alla massima dose tollerata con o senza altri ipolipemizzanti): caratteristiche dei pazienti arruolati, esiti valutati e principali risultati**

Lo **studio Harmony** ha arruolato pazienti con un'età media di 66 anni, oltre il 70% dei quali di sesso maschile, il 98% con diagnosi di ACVD, il 79% ipertesi, il 28% con diabete mellito e con livelli medi di LDL-C pari a circa 100 mg/dl, in terapia con statine (soprattutto a moderata/alta intensità). L'8% dei pazienti assumeva, inoltre, ezetimibe ed il 4% un fibrato.

L'esito primario dello studio era un esito di sicurezza, rappresentato dagli eventi avversi, dalla variazione dei parametri di laboratorio e dalla frequenza di comparsa di eventi cardiovascolari maggiori (MACE).

L'esito secondario principale era rappresentato dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C a 12 settimane. Come esiti secondari importanti sono state valutate le variazioni percentuali dei livelli di non-HDL-C, di colesterolo totale, di ApoB e di CRP altamente sensibile (hsCRP) alla settimana 12.

Lo **studio Wisdom** ha arruolato pazienti con un'età media di 65 anni, il 64% dei quali di sesso maschile, il 95% con diagnosi di ACVD, oltre l'80% ipertesi, il 30% con diabete mellito, con livelli medi di LDL-C pari a circa 120 mg/dl. L'88-90% dei pazienti era in terapia con statine (soprattutto moderata/alta intensità), in associazione ad altro ipolipemizzante nel 10% circa dei casi; il 5,6% dei pazienti non assumeva farmaci ipolipemizzanti.

L'esito primario dello studio era rappresentato dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C alla settimana 12.

Gli esiti secondari erano rappresentati dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C alla settimana 24 e dei livelli di non-HDL-C, colesterolo totale, ApoB e hsCRP alla settimana 12. Tra gli esiti secondari è stata, inoltre, valutata la variazione assoluta dei livelli di LDL-C a 12 e 24 settimane.

---

<sup>4</sup> definita come l'impossibilità a tollerare almeno 2 statine, di cui 1 a bassa dose, per un precedente evento avverso iniziato o aumentato di intensità durante la terapia con statina e risolto o migliorato quando la terapia con la statina è stata interrotta.

La seguente tabella sintetizza i risultati di efficacia ipolipemizzante principali degli studi Harmony e Wisdom:

	CLEAR Harmony		CLEAR Wisdom	
	AcB n = 1.448	placebo n = 742	AcB n = 522	placebo n = 257
<b>Esiti di efficacia sui livelli di LDL-C:</b>				
Δ % livelli di LDL-C a 12 wks*	-16,5%	+1,6%	-15,1%	+2,4%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-18,1%</b> [-20,0 a -16,1]	---	<b>-17,4%</b> [-21,0% a -13,9%]	---
<b>Esiti 2° di efficacia ipolipemizzante (a 12 wks):</b>				
Δ % livelli di non-HDL-C	-11,9%	+0,5%	-10,8%	+2,3%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-13,3%</b> [-15,1 a -11,6]	---	<b>-13,0%</b> [-16,3 a -9,8]	---
Δ % livelli di C tot.	-10,3%	+0,8%	-9,9%	+1,3%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-11,1%</b> [-12,5 a -9,8]	---	<b>-11,2%</b> [-13,6 a -8,8]	---
Δ % livelli ApoB	-8,6%	+3,3%	-9,3%	+3,7%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-11,9%</b> [-13,6 a -10,2]	---	<b>-13,0%</b> [-16,1 a -9,9]	---

\*esito 2° per lo studio Harmony, 1° per lo studio Wisdom

AcB = acido bempedoico    P = placebo    wks = weeks, settimane

In entrambi gli studi l'aggiunta di acido bempedoico alla terapia ipolipemizzante in corso è risultata superiore alla stessa rispetto a tutti i parametri di riduzione della colesterolemia; l'effetto ottenuto si è mantenuto per tutto il periodo di osservazione.

#### **Studi Serenity e Tranquillity (pazienti con storia di intolleranza alle statine): caratteristiche dei pazienti arruolati, esiti valutati e principali risultati**

Lo **studio Serenity** ha arruolato pazienti con un'età media di 65 anni, il 56% dei quali di sesso femminile. Il 61% dei pazienti assumeva la terapia nell'ambito della prevenzione cardiovascolare primaria. I livelli medi di LDL-C erano pari a circa 160 mg/dl; la maggior parte dei pazienti assumeva un ipolipemizzante diverso dalla statina (33% circa) o nessun farmaco (60% circa), solo il 7,7% dei pazienti nel braccio placebo ed il 9,9% nel braccio acido bempedoico assumeva una statina a bassa dose<sup>5</sup>.

Motivo principale di intolleranza era rappresentato dai sintomi muscolari (oltre il 90% dei pazienti in entrambi i bracci).

L'esito primario era rappresentato dalla variazione percentuale dei livelli di LDL-C a 12 settimane; tra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione percentuale dei livelli di LDL-C a 24 settimane e la variazione percentuale dei livelli di: non-HDL-C, colesterolemia totale e ApoB a 12 settimane.

<sup>5</sup> Statina a bassa dose: rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die, pitavastatina 2 mg/die.

Lo studio **Tranquillity** ha arruolato pazienti con un'età media di 64 anni, il 61,3% erano donne, il 26,4% con patologia CV, il 19% con diagnosi di diabete mellito, il 60,2% con storia di ipertensione arteriosa. I livelli medi di LDL-C erano pari a circa 123-130 mg/dl. Il 30% dei pazienti arruolati era in terapia con statine (di cui il 10% con atorvastatina alla dose di 10mg/die).

L'esito primario dello studio era rappresentato dai livelli di LDL-C alla settimana 12; tra gli esiti secondari sono stati valutati, alla settimana 12, la variazione percentuale dei livelli di: non-HDL-C, colesterolemia totale, ApoB, hsCRP, trigliceridi (TG) e HDL-C e la variazione assoluta, sempre a 12 settimane, di LDL-C, non-HDL-C, colesterolemia totale, TG e HDL-C.

La seguente tabella sintetizza i risultati di efficacia ipolipemizzante relativi all'esito primario valutato negli studi Serenity e Tranquillity:

	CLEAR Serenity		CLEAR Tranquillity (+ezetimibe)	
	AcB n = 234	placebo n = 111	AcB n = 181	placebo n = 88
<b>Esito 1°</b>				
Δ % livelli di LDL-C a 12 wks	-22,6%	-1,2%	-23,5%	+5,0%
Δ % Ac.B vs P [95% CI]	<b>-21,4%</b> <b>[-25,1% a -17,7%]</b>	---	<b>-28,5%</b> <b>[-34,4% a -22,5%]</b>	---

AcB = acido bempedoico    P = placebo    wks = weeks, settimane

Per quanto riguarda gli esiti secondari a 12 settimane:

	CLEAR Serenity		CLEAR Tranquillity (+ezetimibe)	
	AcB n = 234	placebo n = 111	AcB n = 181	placebo n = 88
<b>Esiti 2° di efficacia ipolipemizzante (a 12 wks):</b>				
Δ % livelli di non-HDL-C	-18,1%	-0,14%	-18,4%	+5,2%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-17,9%</b> <b>[-21,1 a -14,8]</b>	---	<b>-23,6%</b> <b>[-29,0 a -18,1]</b>	---
Δ % livelli di C tot.	-15,4%	-0,6%	-15,1%	-2,9%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-14,8%</b> <b>[-17,3 a -12,2]</b>	---	<b>-18,0%</b> <b>[-21,9 a -14,0]</b>	---
Δ % livelli ApoB	-14,7%	+0,3%	-14,6%	+4,7%
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-15,0%</b> <b>[-18,1 a -11,9]</b>	---	<b>-19,3%</b> <b>[-23,9 a -14,7]</b>	---

Per quanto riguarda gli esiti secondari a 24 settimane:

	CLEAR Serenity		CLEAR Tranquillity (+ezetimibe) <sup>§</sup>	
	AcB n = 234	placebo n = 111	AcB n = 181	placebo n = 88
<b>Esiti 2° di efficacia ipolipemizzante (a 24 wks):</b>				
Δ % livelli di LDL-C	-21,2%	-2,3%	---	---
Δ % AcB vs P [95% CI]	<b>-18,9%</b> <b>[-23,0 a -14,9]</b>	---	---	---

<sup>§</sup>lo studio CLEAR Tranquillity è durato 12 settimane

AcB = acido bempedoico    P = placebo    wks = weeks, settimane

**Sicurezza.** Nello studio Harmony, in cui un endpoint di sicurezza rappresentava l'esito primario, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra acido bempedoico e placebo rispetto alla frequenza globale degli eventi avversi, alla frequenza degli eventi avversi gravi e degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE).

Per quanto riguarda i MACE va considerato che il periodo di osservazione di 52 settimane è comunque un periodo breve che non consente di trarre conclusioni definitive rispetto a tale esito.

Le uniche differenze statisticamente significative tra acido bempedoico e placebo hanno riguardato la variazione dei livelli di urati e della creatinina rispetto al baseline; tuttavia, sia le variazioni osservate in valore assoluto nei due bracci sia la differenza tra i bracci sono risultate di modesta entità e non rilevanti dal punto di vista clinico.

#### **1.7. Aggiornamento delle raccomandazioni del Gruppo di lavoro Reuma-Dermo sul trattamento dell'Artrite reumatoide, Spondilite anchilosante e spondiloartriti assiali non radiografiche e della psoriasi a placche** **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF esprime parere favorevole all'allineamento della sezione della raccomandazione dedicata alla scelta dei farmaci biologici, condivisa con il Gruppo di Lavoro dei Reumatologi e Dermatologi, secondo il criterio del costo-opportunità (vedi verbale della riunione della CRF del 02 febbraio 2023) nei seguenti Documenti regionali:

- "Linee guida terapeutiche n. 7. Trattamento sistemico dell'artrite psoriasica nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" (Documento PTR n. 210);
- "Linee guida terapeutiche n. 2. Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" (Documento PTR n. 203);
- "Linee guida terapeutiche n. 11. Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici" (Documento PTR n. 277);
- "Linee guida terapeutiche n. 1. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici" (Documento PTR n. 94).

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Si riporta di seguito il testo delle raccomandazioni approvate.

## Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide. -Doc PTR n. 203-

**Quesito 5**

**Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs?  
Quali i dati di sicurezza ?**

**RACCOMANDAZIONE**

In considerazione delle attuali indicazioni approvate e rimborsate SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che gli **anti TNF alfa** (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab e i loro biosimilari), **gli inibitori della interleuchina 6** (sarilumab, tocilizumab) **ed abatacept**, siano i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs indipendentemente dal loro meccanismo d'azione.

Sulla base delle seguenti considerazioni:

- per tutti i farmaci soprariportati la maggior parte degli studi sono stati disegnati verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra di loro;
- per tutti, l'associazione con MTX ha dimostrato di aumentare l'efficacia sulle manifestazioni diniche, la progressione radiologica e/o la persistenza in terapia;
- i pochi studi di confronto diretto non consentono di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto ad un altro nell'uso prevalente (vedi commento nel testo);
- i farmaci biosimilari si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto al proprio originator, tanto che EMA li ha dichiarati intercambiabili;
- adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine;

**il GdL ritiene** che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF $\alpha$ , inibitori dell'interleuchina 6 e abatacept) **ed all'interno di ogni singola classe**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni diniche **si dovrebbero privilegiare quelli con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Il trattamento scelto dovrebbe essere associato, ogniqualvolta clinicamente possibile, a csDMARD (preferenzialmente MTX).

Il GdL, in coerenza con le LG EULAR ed ACR, non esprime raccomandazioni su anakinra considerato il suo uso molto limitato e le modeste prove di efficacia disponibili.

Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e spondilo artriti assiali non radiografiche.  
Doc PTR n. 277.

## Quesito 5

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)?**  
**Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili ?**  
**Quali i dati di sicurezza ?**

### RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab), **considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN**, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate (vedi tabella 6) ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- presenza di malattia attiva definita come segue:
  - ◆ **per la spondilite anchilosante (SA):** malattia attiva da  $\geq 4$  settimane e BASDAI  $\geq 4$
  - ◆ **per la SpAa-nonRx:** malattia attiva da  $\geq 4$  settimane, BASDAI  $\geq 4$  e uno fra:
    - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
    - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).
 Nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi (la prescrizione prevede la compilazione del PT AIFA).

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale.

Premesso che i dati di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-TNF alfa sono più consolidati, in assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab (vedi commenti nel testo), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF $\alpha$  e inibitore dell'interleuchina 17A) ed all'interno della classe degli anti-TNF $\alpha$ , nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si **dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Trattamento sistemico della Psoriasi a placche. -Doc PTR n.94-

**Quesito 5****Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici?  
Quali i dati di sicurezza?****RACCOMANDAZIONE**

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere gli anti-TNF $\alpha$**  (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare), **gli anti IL-12/23** (ustekinumab), **gli anti IL-17** (secukinumab, ixekizumab e brodalumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab) i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a csDMARDs.

Il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci:

- ◆ **un anti TNF $\alpha$  dovrebbe essere la scelta privilegiata al fallimento di un cDMARD;**
- ◆ un inibitore dell'interleuchina o del suo recettore possa essere considerato in presenza di specifiche condizioni cliniche (malattia, che a giudizio clinico, sia valutata come particolarmente grave o instabile o che presenti localizzazioni a forte impatto negativo sulla qualità della vita);
- ◆ **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF $\alpha$ , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori) **e all'interno di ogni singola classe, nell'uso prevalente** e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto **costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.**

**Il gruppo di lavoro** ritiene infine che, nelle seguenti condizioni, siano da considerare preferenzialmente:

- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn o colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab in presenza di manifestazioni articolari;
- adalimumab in presenza di idrosadenite;
- certolizumab in caso di gravidanza o programmazione di gravidanza;
- gli anti IL-17 (vedi commenti nel testo), IL-12/23, IL-23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

**2.1 Aggiornamento della Nota AIFA 96****DECISIONE DELLA CRF**

La Commissione Regionale del Farmaco recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 96 per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni)" (GU n. 43 del 20.02.2023).

L'impianto della Nota è stato fundamentalmente conservato; nel suo aggiornamento la CTS di AIFA ha tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi più recentemente pubblicati e delle proposte/suggerimenti provenienti dai clinici/dalle loro società scientifiche.

Tra le principali novità introdotte vi sono:

- l'inclusione ai fini della rimborsabilità SSN nello scenario A (indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D) delle persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio, in quanto tale categoria di pazienti è sostanzialmente assimilabile a quella delle persone istituzionalizzate;

- l'individuazione per lo scenario B (previa determinazione della 25(OH) D) di valori-soglia al di sotto dei quali è opportuno considerare il trattamento con la vitamina D in pazienti sintomatici e/o con comorbidità o in trattamento con farmaci che possono ridurre l'assorbimento/interferire con il metabolismo della vitamina D;
- la riduzione nello scenario B del valore soglia per i livelli sierici di 25(OH)D per le persone con sintomi attribuibili a ipovitaminosi da < 20 ng/mL a < 12 ng/mL;
- l'individuazione per lo scenario B delle persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D < 12 ng/mL (o < 30 nmol/L) come ulteriore categoria di pazienti in cui è possibile considerare la prescrizione di vitamina D a carico SSN.

Per quanto riguarda le principali prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili a supporto dell'utilizzo della vitamina D nell'aggiornamento della Nota AIF si ribadisce che:

- i dati disponibili indicano in modo chiaro che una supplementazione generalizzata di 25(OH) D nella popolazione sana non si associa a benefici clinici in termini di riduzione del rischio di fratture o di insorgenza di patologie extrascheletriche (es. neoplasie maligne, eventi cardiovascolari);
- pertanto, il dosaggio della 25(OH) D in persone prive di fattori di rischio per frattura non comporta vantaggi e non andrebbe eseguito di routine;
- per contro, le evidenze a supporto di una riduzione statisticamente significativa del rischio di fratture sono disponibili per il setting delle persone che presentano fattori di rischio per fratture (es. istituzionalizzazione, allettamento). Tale setting è pertanto candidato al trattamento;
- i dati derivanti da studi recenti indicano che la vitamina D non è efficace nel ridurre il rischio di infezioni virali, in particolare di COVID-19 né nel ridurre gravità e durata.

La Nota 96 è disponibile sul sito di AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/nota-96>

La CRF ritiene che debba essere data la massima diffusione all'aggiornamento della Nota AIFA n. 96 anche attraverso corsi di formazione rivolti ai MMG e gli specialisti coinvolti in tale prescrizione.

## 2.2 Ibalizumab per il trattamento dell'infezione da HIV-1 MDR: cessata commercializzazione in UE

### DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha espresso parere favorevole all'eliminazione dal PTR di ibalizumab, sulla base delle seguenti considerazioni:

- a far data dal 16 dicembre 2022 la specialità a base di ibalizumab è stata ritirata dal mercato EU per ragioni commerciali da parte del Titolare AIC;
- nel setting di pazienti in cui il farmaco si colloca, ovvero pazienti adulti con infezione da HIV-1 multiresistente (MDR) per i quali non sarebbe altrimenti possibile costruire un regime antivirale soppressivo, è disponibile in PTR fostemsavir;
- non risulta, in base ai flussi amministrativi, che il farmaco sia stato utilizzato in Emilia-Romagna durante il periodo di commercializzazione e disponibilità in regime SSN.

### 2.3 Crizanlizumab: rivalutazione alla luce della Nota informativa importante prodotta da AIFA alla luce dei risultati dello studio di fase III STAND

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, in coerenza all'invito contenuto nella Nota Informativa Importante pubblicata da AIFA e concordata con l'Agenzia regolatoria europea, considerati i risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) [[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14\\_NII\\_ADAKVEO-crizanlizumab\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14_NII_ADAKVEO-crizanlizumab_IT.pdf)] ha deciso, in attesa che EMA completi la valutazione dei dati del suddetto studio e

del loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio e che AIFA si pronunci in merito al mantenimento dell'innovatività condizionata, di:

- raccomandare ai clinici di rivalutare i pazienti attualmente in terapia;
- affidare ai Nuclei Operativi Provinciali (NOP) / Commissioni del Farmaco di Area Vasta la valutazione caso per caso di eventuali nuovi pazienti candidati alla terapia con questo farmaco.

#### **MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Crizanlizumab è autorizzato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni in associazione a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato.

È rimborsato dal SSN in classe H OSP (GU 4 del 07.01.2022), AIFA gli ha riconosciuto il requisito di Innovatività condizionata e per la sua prescrizione deve essere compilato un registro web-based.

E' stato inserito in PTR con la riunione della CRF di gennaio 2022 dopo la valutazione dello studio registrativo SUSTAIN1, la CRF aveva espresso alcune perplessità rispetto ai risultati fortemente incerti e di dubbia trasferibilità; in particolare, l'esito primario pur risultando statisticamente significativo a favore di crizanlizumab non era associato ad una riduzione dei marker di emolisi né ad una riduzione degli accessi in ospedale e della scala che valutava l'entità del dolore e la conseguente qualità della vita.

Crizanlizumab è stato autorizzato da EMA con una *conditional approval* sulla base dei risultati di un RCT di fase II (CSEG101A2201, SUSTAIN1), che aveva mostrato benefici (modesti) sulla riduzione del tasso annualizzato di crisi VOC.

I risultati preliminari dello studio confermativo di fase III CSEG101A2301 (STAND):

- non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di crisi vaso-occlusive che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.
- non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado  $\geq 3$  correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica  
Verbale approvato in data 03 aprile 2023