



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 20 gennaio 2022 ore 14:30 – 19:06

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari.

La Dott.ssa Nilla Viani ha partecipato dalle ore 16.00, la Dott.ssa Giovanna Negri ha partecipato dalle 16.10; la Dott.ssa Rossana De Palma ed il Dott. Carlo Descovich hanno partecipato dalle 16.50; il Dott. Giovanni Pinelli ha partecipato fino alle 16.20 ed Dott. Alessandro Navazio ha partecipato fino alle 17.50 a causa di impegni istituzionali concomitanti.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Ha partecipato alla riunione il Dr Matteo Volta in quanto era programmata la discussione di farmaci per il trattamento di malattie rare.

1.1. Nuovo documento sulle terapie con mAbs e antivirali per la COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso malattia grave

La CRF ha approvato via mail in data 17.01.2022 il “Documento di indirizzo regionale. Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi”. Il Documento è pertanto parte integrante del PTR ed è stato pubblicato immediatamente sul Sito ERSalute, nella sezione del PTR, 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 regionale rispetto al trattamento delle forme lievi/moderate a rischio di progressione, anche alla luce delle opzioni terapeutiche fornite dalla Struttura commissariale nelle ultime settimane.

1.2. Approvazione del verbale della riunione del 16 dicembre 2021

Il verbale della riunione del 16 dicembre 2021 verrà approvato via mail.

Sono stati approvati i verbali delle riunioni del 14 ottobre e del 18 novembre 2021.

2.1 GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione (proposta di inserimento di daratumumab sc in PTR)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della formulazione sottocutanea di daratumumab, al dosaggio flat di 1.800 mg, autorizzata per tutte le indicazioni registrate e rimborsate del farmaco: nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi e nei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario, in tutti gli schemi terapeutici di associazione.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La formulazione sottocutanea di daratumumab contiene ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), un “enhancer” della permeazione cutanea che facilita il rilascio del farmaco a seguito della degradazione temporanea dell’acido ialuronico nella matrice extracellulare dello spazio sottocutaneo. Viene somministrata alla dose flat di 1.800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico della terapia di associazione. Tale schema può essere basato su cicli di 4 settimane come per daratumumab in monoterapia e nelle terapie di associazione con lenalidomide o pomalidomide oppure su cicli di 6 settimane per le terapie

di associazione con bortezomib, melfalan e prednisone - VMP. La modalità di somministrazione sottocutanea si affianca a quella endovenosa che prevede la somministrazione di una dose pro-chilo (16 mg/kg, che, per un peso medio di 70kg, corrisponde ad un dosaggio medio di 1.120 mg) secondo lo schema posologico della terapia di associazione previsto (che non cambia per le due modalità di somministrazione). Il tempo di infusione parte dalle 6 ore per la prima e può arrivare alle 3 ore e 15 minuti per quelle successive a seguito dell'aumento della velocità di infusione.

La soluzione per somministrazione sottocutanea (flacone SC 15 ml 120 mg/ml) è classificata in classe H OSP. E' prevista la prescrizione attraverso registro web based AIFA come per la formulazione endovenosa.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Il principale studio registrativo della formulazione sottocutanea di daratumumab è lo studio MMY 3012/studio Columba, pubblicato nel 2020 su Lancet Haematology. E' uno studio randomizzato controllato, di fase III, in cui la formulazione sottocutanea (1800 mg flat) di daratumumab in monoterapia è stata confrontata rispetto alla formulazione endovenosa (16 mg/kg) in soggetti con mieloma multiplo recidivato o refrattario (MMRR), con l'obiettivo di dimostrarne la non inferiorità in termini di objective response rate - ORR e di concentrazione sierica a valle della somministrazione successiva, C_{trough} (esiti co-primari). La randomizzazione era stratificata per peso corporeo al basale (≤ 65 kg, tra 66 kg e 85 kg, >85 kg); numero di precedenti line di terapie (≤ 4 precedenti linee vs >4) e tipo di mieloma (IgG versus non-IgG).

I pazienti con MMRR (n. 522) randomizzati (1:1) alle due formulazioni di daratumumab, avevano un'età mediana di 65-68 anni, un peso corporeo mediano di 72-73 kg, era presente una quota di pazienti con un peso superiore agli 85 kg (25% circa). Rispetto alle caratteristiche al basale, i pazienti con rischio citogenico alto (26% vs 17% nei gruppi daratumumab s.c. e daratumumab e.v.) e PS ECOG, non erano ben bilanciati fra i gruppi di trattamento, con maggior proporzione di pazienti con caratteristiche sfavorevoli nel braccio della formulazione in studio. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 4 precedenti terapie ed il 79-85% era refrattario all'ultima terapia.

Ad un follow-up mediano di 7,5 mesi, la non inferiorità della formulazione s.c. in termini di risposta complessiva (ORR) è stata dimostrata, con una proporzione di pazienti che raggiungeva la ORR nel 41% e nel 37% rispettivamente nei gruppi daratumumab s.c. e daratumumab e.v., con un RR di 1,11 (95%CI: 0,89-1,37); il criterio per la dimostrazione della non inferiorità è stato soddisfatto. Il margine di non inferiorità era stato definito, secondo il "metodo per sintesi", come almeno il 60% di ritenzione del beneficio sul limite inferiore della stima di ORR mostrato nello studio di riferimento del daratumumab in monoterapia dopo almeno 2 due linee di terapia, studio SIRIUS [ORR 29,2% (95% CI: 20,8%-38,9%)].

Anche per quanto riguarda l'esito co-primario di farmacocinetica, la concentrazione sierica a valle C_{Trough} al giorno 1 del 3° ciclo (pre-dose), è stata dimostrata la non inferiorità della formulazione sottocutanea rispetto a quella endovenosa, con valori delle medie geometriche rispettivamente di 499 e 463 mcg/ml per le formulazioni s.c. e e.v., con un rapporto tra le medie geometriche di $C_{Through}$ di 107,93 (90%CI: 95,74-121,67); il margine di non inferiorità era del -20%, in accordo ai criteri per la definizione della biosimilarità (dimostrata se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del rapporto tra le medie geometriche della C_{trough} era almeno dell'80%).

I risultati per sottogruppo di peso corporeo hanno mostrato una concentrazione massima di C_{trough} più alta nella popolazione di peso corporeo <65 kg (circa 60% più alta con la formulazione s.c. rispetto a quella e.v.) e una concentrazione massima di C_{trough} più bassa nella popolazione con peso corporeo > 85 kg (circa un 12% in meno con la formulazione s.c. rispetto a quella e.v.).

I risultati in termini di PFS (esito secondario) non hanno mostrato differenze significative fra le due formulazioni, e anche in termini di Overall Survival, sebbene il follow-up sia stato limitato per valutare quest'esito.

Rispetto ai Patients reported outcomes (PROs; esito secondario) si è osservata una maggior soddisfazione nel gruppo daratumumab s.c. rispetto a quello e.v.

In termini di sicurezza è stata osservata una incidenza simile di eventi avversi (EA) emergenti nei due bracci 88% vs 89% (s.c vs e.v.) e anche rispetto all'interruzione del trattamento per EA (7% vs 8%); le cause più frequenti di interruzione sono state: trombocitopenia, anemia, shock settico. L'analisi degli eventi avversi per peso corporeo ha evidenziato una maggiore incidenza di EA di ogni tipo per la formulazione s.c. nei pazienti con peso corporeo <65 kg (95% vs 89%) e in particolare di neutropenia di Grado 3/4 (20,4% vs 8,7% nei bracci

s.c. vs e.v.). Complessivamente nel sottogruppo di pazienti con peso corporeo > 65 kg è stata osservata una minore incidenza di EA di ogni tipo (78% vs 89% rispettivamente per daratumumab s.c. vs e.v.).

La proporzione di pazienti con reazioni correlate all'infusione (IRR rate) è stata significativamente più bassa nel braccio s.c. (13%) rispetto a quello e.v. (34%); odds ratio 0,28 (95% CI 0,18–0,44). Per la formulazione sottocutanea sono state riportate reazioni locali al sito di iniezione come eritema, bruciore, prurito al sito di iniezione.

Rispetto alla maggiore incidenza di neutropenia (grado 3-4) nella sottopopolazione di pazienti con peso corporeo <65kg, EMA ha concluso che tali eventi non sono associati a differenze clinicamente rilevanti in termini di infezioni.

2.2. Dapagliflozin nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta

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 dapagliflozin al "trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti". La prescrizione del farmaco per tale indicazione, come per sacubitril/valsartan, dovrà avvenire da parte degli specialisti che operano nell'ambito degli Ambulatori dello scompenso già identificati dalla Regione Emilia-Romagna. È prevista la compilazione del Piano terapeutico web based di AIFA.

Tenuto conto del ruolo di dapagliflozin nella terapia ipoglicemizzante, la CRF ritiene che nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e scompenso cardiaco sintomatico, la decisione di aggiungere dapagliflozin alla terapia in corso debba essere assunta in collaborazione con lo specialista diabetologo al fine di poter ottimizzare contestualmente l'intera terapia ipoglicemizzante.

Si rammenta l'importanza di un'adeguata anamnesi farmacologica in occasione della prescrizione del farmaco al fine di evitare che dapagliflozin venga associato ad un eventuale altro SGLT2 inibitore già assunto dal paziente a scopo ipoglicemizzante.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell'ambito degli SGLT2 inibitori, attualmente dapagliflozin rappresenta l'unico principio attivo per cui è approvata e negoziata da AIFA la rimborsabilità SSN per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta in pazienti adulti. Il farmaco è stato classificato in classe A RRL (prescrizione di Centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, internista, endocrinologo e geriatra), PHT e la prescrizione da parte dei Centri individuati dalle Regioni è associata alla compilazione di un Piano terapeutico AIFA web based, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento.

La posologia abituale è analoga a quella prevista per l'uso nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: 10 mg una volta al giorno; non è necessaria la titolazione. E', tuttavia, previsto che se dapagliflozin viene associato a regimi ipoglicemizzanti in particolare se contenenti insulina o sulfoniluree la posologia di tali farmaci venga rivalutata al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Nei pazienti con insufficienza epatica grave è previsto che dapagliflozin venga somministrato ad una posologia iniziale più bassa (5 mg/die) che, se tollerata, può essere aumentata a 10 mg/die.

In RCP viene sottolineato che nello studio registrativo principale DAPA HF il farmaco è stato somministrato in combinazione con altre terapie per l'insufficienza cardiaca.

Rispetto alla terapia farmacologica, il Piano terapeutico AIFA prevede che il paziente sia eleggibile se già sottoposto al miglior trattamento farmacologico tollerato per lo scompenso cardiaco, che deve includere almeno uno tra:

- ACE inibitore
- sartano
- ARNI (sacubitril, disponibile come associazione preconstituita con valsartan)

E

almeno uno tra:

- beta-bloccante
- diuretico
- antialdosteronico.

Nelle Linee Guida ESC 2021 è raccomandata l'introduzione nella terapia farmacologica dello scompenso sintomatico con frazione di eiezione ridotta delle principali classi di farmaci che hanno dimostrato, in base alle prove di efficacia disponibili, un beneficio in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità: beta-bloccanti, ACE inibitori, diuretici antialdosteronici, ARNI e SGLT2 inibitori (dapagliflozin ed empagliflozin¹).

La terapia di combinazione tra i farmaci appartenenti a tali classi deve tenere conto della risposta clinica e della tollerabilità nel singolo paziente.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di dapagliflozin nello scompenso cardiaco sintomatico con frazione di eiezione ridotta si è basata principalmente sui risultati dell'RCT di fase III multicentrico in doppio cieco DAPA HF. [McMurray JJV et al. NEJM 2019]

Lo studio ha arruolato 4.744 pazienti adulti (età media 66 anni), con diagnosi di scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II-IV (il 67% dei pazienti arruolati era in classe NYHA II, il 32% in classe NYHA III e lo 0,9% in classe IV), una frazione di eiezione $\leq 40\%$ (media 31%), un livello plasmatico di NT-proBNP ≥ 600 pg/ml. Era previsto un valore del proBNP ≥ 400 pg/ml se il paziente era stato ospedalizzato per scompenso nei 12 mesi precedenti; i pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in base all'ECG dovevano avere un NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, indipendentemente dalla storia di ospedalizzazione per scompenso; il valore mediano era di 1.428/1.446 pg/ml.

I pazienti dovevano essere in trattamento con terapia standard per lo scompenso, comprendente un ACEinibitore, un ARB o sacubitril/valsartan + un beta-bloccante, a meno di controindicazioni o eventi avversi non tollerabili. In aggiunta era incoraggiato l'uso di un antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi. I pazienti potevano, inoltre, essere stati trattati mediante device (defibrillatore impiantabile, terapia di risincronizzazione, o entrambe). Il 26% dei pazienti era portatore di un device impiantabile, il 7% circa era stato sottoposto a risincronizzazione.

Nella maggior parte dei casi i pazienti arruolati erano in trattamento con combinazioni di farmaci comprendenti almeno un farmaco che agisce sul sistema renina angiotensina (ACE inibitore, sartano o ARNI) ed un beta-bloccante (90,1% dei pazienti); nel 65,2% dei pazienti l'associazione comprendeva anche un antialdosteronico.

Il 42% aveva una diagnosi di diabete mellito (DM) di tipo 2, mentre sono stati esclusi dallo studio i pazienti con DM di tipo 1. I pazienti diabetici hanno proseguito la terapia ipoglicemizzante in corso, aggiustando la posologia dei farmaci ove necessario. In particolare, la posologia di insulina e sulfoniluree poteva essere ridotta per minimizzare il rischio di ipoglicemia.

Sono stati randomizzati 1:1 a ricevere dapagliflozin o placebo in add on alla terapia in corso per lo scompenso. L'esito primario era un endpoint composito rappresentato dal peggioramento dello scompenso cardiaco (ospedalizzazione o visita urgente esitata in terapia ev per lo scompenso) o dalla morte per cause cardiovascolari.

L'esito secondario principale era un esito composito rappresentato da ospedalizzazione per scompenso o morte per cause cardiovascolari.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: il numero totale di ricoveri per scompenso e di morti per cause cardiovascolari; la variazione a 8 mesi del punteggio totale al questionario Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)²; un esito composito di: declino della funzione renale [riduzione dell'eGFR $\geq 50\%$, nefropatia terminale (eGFR <15 ml/min/1,73 m² da almeno 28 giorni)] o morte per cause renali.

Il follow up mediano è stato di 18,2 mesi.

¹ In fase avanzata di negoziazione

² Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire:

E' un questionario validato a 23 item che serve a valutare l'impatto dei sintomi dello scompenso sulla vita del paziente.

Sono valutati:

- i sintomi (frequenza, gravità e la loro variazione recente),
- le limitazioni fisiche
- l'impatto sugli aspetti relazionali
- la percezione del paziente delle proprie capacità e qualità della vita

Si basa su una scala che va da 0 a 100. Un punteggio più alto indica meno sintomi; la variazione minima considerata clinicamente rilevante è di 5 punti.

Risultati principali:

Esito primario composito: peggioramento dello scompenso cardiaco (ospedalizzazione o visita urgente esitata in terapia ev per lo scompenso) + morte per cause cardiovascolari: l'esito è occorso nel 16,3% dei pazienti trattati con dapagliflozin vs 21,2% dei pazienti nel braccio placebo, con una differenza assoluta fra i bracci pari a -4,9% (NNT 21), HR 0,74 [95% CI da 0,65 a 0,85]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

Esito secondario principale: ospedalizzazioni per scompenso + morte per cause cardiovascolari: il 16,1% dei pazienti ha manifestato l'evento nel braccio trattato con dapagliflozin vs il 20,9% nel braccio placebo, con una differenza assoluta fra i bracci del -4,8% (NNT 21), HR 0,75 [95% CI da 0,65 a 0,85]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

Altri esiti secondari:

Numero totale di ospedalizzazioni per scompenso + morte per cause cardiovascolari: l'evento si è verificato in 567 pazienti nel braccio trattato con dapagliflozin vs 742 pazienti nel braccio placebo, HR 0,75 [95% CI 0,65 a 0,88]. Dapagliflozin è risultato superiore al placebo.

Variazione dello score KCCQ a 8 mesi: lo score KCCQ è aumentato in media di 6,1 punti nel braccio dapagliflozin vs 3,3 punti nel braccio placebo. La differenza assoluta tra i bracci (+2,9 punti) è risultata statisticamente significativa anche se inferiore a quella minima considerata clinicamente rilevante (5 punti). Una possibile spiegazione consiste nel fatto che i pazienti arruolati presentavano al baseline uno score elevato e ciò potrebbe aver ridotto l'impatto del trattamento sulla qualità della vita.

La differenza tra i bracci non è statisticamente significativa rispetto all'esito composito **peggioramento della funzione renale**.

Sicurezza. I principali eventi avversi osservati con dapagliflozin sono stati deplezione volumica ed eventi avversi renali, rispetto ai quali le differenze vs il braccio placebo sono risultate non statisticamente significative. Non sono emersi eventi avversi inattesi.

2.3. Luspatercept per il trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per luspatercept nelle indicazioni:

- **trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina**
- **trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia**

ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

La prescrizione nei pazienti con anemia associata a beta-talassemia da parte dei Centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il Piano terapeutico web based AIFA.

La prescrizione nei pazienti con anemia associata a sindrome mielodisplastica da parte delle UU.OO. di Ematologia deve avvenire attraverso il Piano terapeutico web based AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'anemia trasfusione-dipendente sia quando associata a beta-talassemia che a sindrome mielodisplastica (SMD) comporta frequenti trasfusioni (da cui la dipendenza) e la necessità di ricorrere alla concomitante somministrazione di chelanti del ferro per ridurre la deposizione a livello degli organi chiave (es. cuore, fegato, rene) con conseguente danno d'organo.

Luspatercept è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del TGF- β , causando la maturazione della serie eritroide.

Legandosi a specifici ligandi endogeni (per esempio, GDF-11, activina B), luspatercept inibisce la via di segnalazione Smad2/3, dando luogo a maturazione eritroide attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo. La via di segnalazione Smad2/3 è insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e β -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD.

Il farmaco è disponibile come polvere per soluzione per somministrazione sottocutanea. E' classificato in classe A RNRL, PHT. E' prevista la prescrizione attraverso un Registro web based AIFA che genera un Piano terapeutico. Nella beta-talassemia la prescrizione deve avvenire da parte dei Centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie; nella SMD da parte dei Centri ospedalieri o specialisti: ematologo, oncologo ed internista operanti nell'ambito del SSN.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di luspatercept nel trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente in pazienti con:

- beta-talassemia

- SMD a rischio molto basso, basso e intermedio, con sideroblasti ad anello che presentano una risposta insoddisfacente o che sono non idonei a terapia basata su eritropoietina

si è basata sui risultati di due RCT di fase III in doppio cieco, multicentrici di confronto con placebo. In particolare:

Studio BELIEVE (anemia trasfusione dipendente associata a beta-talassemia) [Cappellini et al. NEJM 2020]

Lo studio ha arruolato 336 pazienti adulti (età mediana: 30 anni, range 18-66 anni), con diagnosi confermata di β -talassemia (30,7% dei pazienti aveva un genotipo β^0/β^0) o hemoglobin E- β -talassemia (15,5% dei pazienti), che ricevevano regolarmente trasfusioni per trattare l'anemia associata (6-20 U di emazie, senza periodi liberi da trasfusione di più di 35 giorni, nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione). La mediana di emazie trasfuse era pari a 14 U/24 settimane con un range di 6-26. Il 99,7% dei pazienti era in trattamento con chelanti del ferro.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere luspatercept o placebo.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% / una riduzione di almeno 2 unità di globuli rossi nelle settimane dalla 13 alla 24 vs baseline.

Tra gli esiti secondari sono state valutate: la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% / una riduzione di almeno 2 unità di globuli rossi nelle settimane 37-48 (esito secondario principale) e la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione del carico trasfusionale $\geq 50\%$ / una riduzione di almeno 2 unità di globuli rossi nelle settimane 13-24 e 37-48.

Il follow up è durato almeno 48 settimane.

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% / una riduzione di almeno 2 unità di globuli rossi nelle settimane dalla 13 alla 24 vs baseline (esito primario): hanno raggiunto l'esito il 21,4% dei pazienti nel braccio luspatercept vs il 4,5% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a +16,9%, OR 5,79 [95% CI 2,24-14,97]. Luspatercept è risultato superiore al placebo.

Esiti secondari:

Luspatercept è risultato superiore al placebo anche per quanto riguarda gli esiti secondari principali:

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% / una riduzione di almeno 2 unità di globuli rossi nelle settimane 37-48 (esito secondario principale): hanno raggiunto l'esito il 19,6% dei pazienti nel braccio luspatercept vs il 3,6% dei pazienti nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci del 16%, OR 6,44 [95% CI 2,27-18,26].

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del carico trasfusionale $\geq 50\%$ / una riduzione di almeno 2 unità di globuli rossi nelle settimane 13-24 e 37-48: la percentuale di pazienti che nell'intervallo delle settimane 13-24 ha raggiunto l'esito è stata, rispettivamente, pari al 7,6% con luspatercept e all'1,8% con placebo [OR 4,55 (95% CI 1,03-20,11)]; nell'intervallo delle settimane 37-48, rispettivamente, del 10,3% vs 0,9% [OR 11,92 (95% CI 1,65-86,29)]. Va osservato che il numero di pazienti che ha raggiunto tale riduzione della dipendenza da trasfusioni è comunque piccolo in termini assoluti e ciò spiega l'ampio intervallo di confidenza intorno alla stima puntuale del risultato.

Studio MEDALIST (anemia trasfusione dipendente in pazienti con SMD a rischio basso, molto basso o intermedio) [Fenaux et al. NEJM 2020]

Lo studio ha arruolato 229 pazienti adulti (età mediana 71 anni, range 26-95 anni), con diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso (10% dei pazienti), basso (72% dei pazienti) e intermedio (17% dei pazienti) secondo i criteri IPSS-R, che presentavano sideroblasti ad anello e richiedevano trasfusioni di emazie regolari (≥ 2 unità/8 settimane nelle 16 settimane precedenti la randomizzazione). La mediana di unità trasfuse era pari a 5 U/8 settimane (range 1-20).

I pazienti dovevano presentare refrattarietà o probabile non risposta all'EPO (98% dei pazienti) o aver interrotto la somministrazione a causa della comparsa di eventi avversi (2% dei pazienti). Il 48% era in trattamento con chelanti del ferro.

Sono stati randomizzati 2:1 a ricevere luspatercept o placebo.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano l'indipendenza da trasfusioni per ≥ 8 settimane nel periodo tra le settimane 1-24. Tra gli esiti secondari sono state valutate l'indipendenza da trasfusioni per ≥ 12 settimane tra le settimane 1-24 e 1-48.

La fase in doppio cieco dello studio è durata 24 settimane; sono pubblicati i risultati dell'estensione ad un follow up medio di 49 settimane.

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che ottenevano l'indipendenza da trasfusioni per ≥ 8 settimane nel periodo tra le settimane 1-24 (esito primario): hanno raggiunto l'esito il 38% dei pazienti nel braccio luspatercept vs il 13% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a +25% [OR 5,07 (95% CI 2,28-11,26)]. Luspatercept è risultato superiore al placebo.

Esiti secondari:

Indipendenza da trasfusioni per ≥ 12 settimane tra le settimane 1-24: hanno raggiunto l'esito il 28% dei pazienti nel braccio luspatercept vs l'8% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a +20%, statisticamente significativa [OR 5,07 (95% CI 2,00-12,84)].

Indipendenza da trasfusioni per ≥ 12 settimane tra le settimane 1-48: hanno raggiunto l'esito il 33% dei pazienti nel braccio luspatercept vs il 12% nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a +21%, statisticamente significativa [OR 4,05 (95% CI 1,83-8,96)].

Sicurezza. Nell'esprimere parere favorevole all'autorizzazione alla commercializzazione di luspatercept il CHMP di EMA ha individuato alcuni aspetti di sicurezza rispetto ai quali è stato definito il programma specifico di sorveglianza nel Risk Management Plan di luspatercept. In particolare, è stato richiesto di approfondire:

- il rischio di eventi trombotici associati al trattamento, in relazione ai casi di trombosi occorsi negli studi registrativi in pazienti con beta-talassemia splenectomizzati;
- il rischio di danno renale, in quanto durante il programma di sviluppo è stata segnalata una riduzione della clearance della creatinina in pazienti con MDS trattati con il farmaco;
- il rischio di evoluzione verso malignità, evidenziata negli studi nell'animale. Tale rischio potrebbe essere correlato al meccanismo d'azione del farmaco e risulta particolarmente critico nei pazienti con beta-talassemia, essendo tale patologia di per sé non associata ad un rischio aumentato di neoplasie in particolare ematologiche.

2.4. Crizanlizumab per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crisis - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per crizanlizumab ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR per l'indicazione rimborsata dal SSN: "prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale o superiore a 16 anni che abbiano presentato almeno 2 VOC nel corso dei 12 mesi precedenti. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato".

La CRF concorda con il referente per le Malattie Rare del Servizio Assistenza Ospedaliera, presente alla riunione, di organizzare un incontro con un gruppo ristretto di professionisti dei Centri autorizzati per la diagnosi e trattamento della drepanocitosi nell'adulto e nell'adolescente al fine di meglio identificare le criticità prescrittive della terapia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La malattia da cellule falciformi (Sickle Cell Disease - SCD) è una emoglobinopatia genetica recessiva, legata ad una mutazione unica del gene che codifica per Hb, localizzato sul cromosoma 11 che provoca la sintesi di una catena di emoglobina alfa modificata (HbS). Quando non è legata all'ossigeno la HbS polimerizza in lunghe fibre, più rigide, che progressivamente deformano il globulo rosso fino ad assumere definitivamente ed irreversibilmente la forma a falce. La malattia si manifesta già nei primi mesi di vita; tuttavia, lo screening prenatale ne consente la diagnosi già durante la gravidanza.

L'anemia falciforme (SCD) è una malattia ereditaria prevalente principalmente nell'Africa subsahariana ma il numero di pazienti con anemia falciforme è in costante aumento nell'UE a causa della migrazione (Hickman et al 1999, Gulbis et al 2006, Modell et al 2007, Roberts et al 2007, Colombatti et al 2016)

La malattia include diversi genotipi ognuno con una diversa gravità clinica: HbSS (forma omozigote e più comune nel mondo e in EU), HbSC, HbSβ⁰-talassemia, HbSβ⁺-talassemia e altri.

Nei pazienti affetti da malattia a cellule falciformi a causa dello stato pro-infiammatorio cronico associato alla malattia, sono presenti elevati livelli della proteina P-selectina e sia le cellule endoteliali sia le piastrine vengono attivate e diventano iperadesive. L'adesione multicellulare P-selectina-mediata è un fattore chiave nella patogenesi della vaso-occlusione e delle crisi vaso-occlusive (VOC) che sono presenti in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi. La gestione del paziente con SCD prevede l'attivazione di misure di profilassi (vaccinazioni, assunzione di acido folico) trattamento delle infezioni e gestione del dolore acuto delle VOC (terapia di idratazione, uso di antinfiammatori, analgesici e/o oppioidi). L'idrossiurea (HU) è la terapia farmacologica ad oggi disponibile per la riduzione delle crisi dolorose vaso occlusive e le esigenze trasfusionali associate alla SCD. Tuttavia, HU presenta una scarsa tollerabilità e non previene sempre le crisi VOC e ciò determina un bisogno clinico insoddisfatto in questo contesto di malattia. L'unica opzione curativa per la SCD è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) dopo un regime di condizionamento mieloablativo. Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2 k) che ha un'alta affinità per la P-selectina alla quale si lega bloccando in modo efficace le interazioni tra cellule endoteliali, piastrine, globuli rossi e leucociti, prevenendo così la vaso-occlusione. E' classificato in classe H OSP.

AIFA gli ha riconosciuto il requisito di innovatività condizionata. E' prescrivibile con compilazione di un registro AIFA web-based.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Crizanlizumab ha ricevuto da EMA lo status di farmaco orfano ed è stato autorizzato attraverso un *conditional approval*, principalmente sulla base dei risultati dello studio A2201 (SUSTAIN Study). Si tratta di un RCT multicentrico di fase 2 controllato vs placebo in doppio cieco della durata di 52 settimane che ha valutato efficacia e sicurezza di crizanlizumab somministrato in monoterapia o in associazione a HU in pazienti con anemia falciforme e recenti crisi acute associate a dolore (Ataga KI NEJM 2017).

Sono stati arruolati 189 pazienti con SCD di qualsiasi genotipo, di età compresa fra 16 e 65 anni (mediana 27 anni), che avevano presentato da 2 a 10 VOC nei 12 mesi precedenti. Sono stati randomizzati (1:1:1) a due diverse dosi di crizanlizumab (2,5 mg/kg e 5 mg/kg ±HU per via endovenosa somministrato il giorno 1, il giorno 15 e successivamente ogni 4 settimane) o a Placebo ±HU.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti inseriti in un programma di trasfusioni a scopo profilattico o pazienti con Hb A >20% sul totale, in trattamento cronico con anticoagulanti o con diagnosi di IMA nei 2 anni precedenti. L'esito primario valutato alla 52° settimana era il tasso annualizzato di VOC (definito come episodio di dolore acuto da evento vaso-occlusivo che ha richiesto un accesso ad una struttura sanitaria e un trattamento con farmaci oppioidi somministrati per via orale o parenterale o con FANS somministrati per via parenterale). Sono stati considerati come eventi VOC anche la sindrome toracica acuta (ACS), il sequestro epatico, il sequestro splenico e il priapismo. Fra i principali esiti secondari sono stati valutati il tasso annualizzato di giorni di ospedalizzazione e il tempo alla prima e seconda VOC.

Risultati. Dei 189 pazienti arruolati il 70% aveva SCD in forma omozigote (HbSS), il 63% era in terapia con HU, il 63% aveva presentato da 2 a 4 crisi VOC nei 12 mesi precedenti lo studio; solo 129 pazienti hanno completato lo studio e la gestione dei dati mancanti ha indotto il CHMP di EMA a valutare l'esito primario con più di un'analisi statistica.

La frequenza mediana delle VOC è stata di 1,63 VOC per anno nel gruppo attivo 5 mg/kg vs 2,98 nel braccio placebo con una riduzione relativa pari a -45%.

Nell'analisi Hodges-Lehmann, riportata nel dossier EMA la frequenza mediana annualizzata di VOC nel braccio crizanlizumab 5 mg/kg è stata pari a 2 vs 3,49 nel braccio placebo con una differenza assoluta di -1,01 VOC (95% CI da -2,00 a 0,00) e una riduzione relativa del tasso annuale di VOC pari al 42,7%.

Crizanlizumab alla dose di 2,5 mg/kg non ha raggiunto la significatività statistica sull'esito primario.

Una analisi per sottogruppi ha osservato un numero inferiore di VOC nel gruppo di pazienti non in terapia con HU rispetto a quelli che associavano HU e nei pazienti con storia di 2-10 VOC nei 12 mesi precedenti, senza raggiungere la significatività statistica nei sottogruppi valutati.

Rispetto agli esiti secondari valutati: il tempo (mediana) alla prima crisi è risultato essere significativamente più lungo solo per la dose da 5 mg/kg: 4,07 mesi vs 1,38 mesi [HR=0,495 (IC95% 0,331-0,741)] così come il tempo (mediana) alla seconda crisi: 10,32 mesi vs 5,09 mesi [HR=0,534 (IC95% 0,329-0,866)].

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo Placebo per quanto riguarda: il tasso annualizzato dei giorni di ospedalizzazione, la riduzione degli eventi ACS, cambiamenti dal baseline del punteggio del Questionario BPI (Brief Pain Inventory Questionnaire), la variazione dei marker di emolisi (emoglobina, LDH, aptoglobina, reticolociti, bilirubina indiretta).

Sicurezza

Il profilo di sicurezza del farmaco non desta particolari preoccupazioni (ad eccezione degli effetti a lungo termine, alto rischio di infezioni e potenziale effetto sull'emostasi) ma non si può considerare del tutto definitivo in quanto mancano dati di sicurezza a lungo termine (> 1 anno).

Si attendono i risultati dello studio di fase III e quelli dello studio ongoing di fase 2 (A2202).

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) osservate più frequentemente (incidenza di almeno il 10%) sono state: nausea, dolore addominale, piressia e artralgia (comune). La maggior parte di ADR erano lievi o moderate (grado 1 o 2) mentre gli eventi gravi sono stati piressia e artralgia di grado 3 (1 paziente per ciascun evento).

Osservazioni della CRF. La CRF dopo una valutazione attenta dei risultati dello studio ritiene che questo presenti una serie di criticità che rendono i risultati fortemente incerti e di dubbia trasferibilità, in particolare, rispetto ai risultati dell'esito primario che pur risultando statisticamente significativi a favore di crizanlizumab non si associano ad una riduzione dei marker di emolisi né ad una riduzione degli accessi in ospedale e generalmente della scala che valuta l'entità del dolore e la conseguente qualità della vita.

La CRF ritiene opportuno eseguire un approfondimento dello studio con i clinici dei Centri prescrittori al fine di definire meglio il posto in terapia del farmaco e di individuare i pazienti che possono trarre il maggior beneficio dal trattamento.

2.5. Ibalizumab per l'uso in regimi di associazione nel trattamento dell'infezione da HIV-1 resistente

L'argomento non è stato discusso per mancanza di tempo; verrà affrontato nella prima riunione utile.

3.1. Validità temporale del Piano terapeutico regionale per la prescrizione di clozapina (Documento PTR n. 161)

DECISIONE DELLA CRF

Su richiesta del Servizio Assistenza Territoriale, Area Salute mentale, la CRF ha rivisto il "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di clozapina nel trattamento delle psicosi gravi nei pazienti seguiti dai servizi psichiatrici e di salute mentale e nel trattamento dei disturbi comportamentali e psicosi nei pazienti con Morbo di Parkinson" (Documento PTR n. 161) al fine di definirne la durata temporale.

In considerazione della necessità di un monitoraggio stretto della conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili in particolare durante il periodo iniziale di trattamento con clozapina, al fine di scongiurare il rischio di leucopenia e neutropenia gravi potenzialmente associate al trattamento e di adeguare conseguentemente la posologia del farmaco, la CRF ha ritenuto di definire:

- una validità temporale massima per la prima prescrizione di 4 mesi;
- una validità temporale massima per i rinnovi della prescrizione di 6 mesi.

3.2. Riociguat: chiusura Registro web AIFA e adozione del Piano Terapeutico cartaceo

L'argomento non è stato affrontato per mancanza di tempo; verrà discusso nella prima riunione utile.