



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 28 gennaio 2021 ore 14:30 – 17:40

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Prof. Fabrizio Luppi, Dr.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi.

Tenuto conto del fatto che l'OdG della riunione prevedeva la valutazione di farmaci per il trattamento di patologie rare era, inoltre, presente il Dott. Matteo Volta del Servizio Assistenza Ospedaliera in qualità di Referente per le Malattie rare.

1.1 Approvazione del verbale della seduta del 17 dicembre 2020

E' approvato all'unanimità il verbale della riunione del 17 dicembre 2020.

2.1 GReFO:

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco inserisce mogamulizumab in PTR in considerazione del requisito di innovatività condizionata concesso da AIFA (GU n. 306 del 10/12/2020) per l'indicazione registrata: "trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica" nelle more della definizione del posto in terapia da parte del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici (GReFO).

Il farmaco va somministrato per via endovenosa e la prescrizione da parte degli specialisti ematologi/oncologi deve avvenire mediante il Registro web based AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La micosi fungoide (MF) e la sindrome di Sézary (SS) sono linfomi primitivi cutanei a cellule T (CTCL), caratterizzati istologicamente dalla presenza di un infiltrato di cellule T nel derma e nell'epidermide. La SS è una variante dei CTCL con notevoli affinità con la MF, ma caratterizzata dalla presenza di un clone di linfociti T circolanti fenotipicamente atipici (cellule di Sézary), con spiccato tropismo cutaneo; questi linfociti mostrano un'elevata espressione del CCR4 (chemokine receptor type 4). L'incidenza di questi linfomi cutanei è intorno al 2-3% sul totale dei linfomi; la MF è fra le forme più comuni della dei CTCL (70%), mentre la SS è una forma rara di linfoma non Hodgkin cutaneo che incide intorno al 3% dei CTCL.

Mogamulizumab è un'immunoglobulina IgG1 kappa umanizzata e defucosilata, che si lega in modo selettivo al CCR4, il recettore accoppiato alla proteina G delle chemochine CC coinvolte nel traffico di linfociti verso vari organi, tra cui la cute, determinando la deplezione delle cellule bersaglio. Il recettore CCR4 è espresso sulla superficie di alcune cellule cancerose, incluse le cellule delle neoplasie maligne a cellule T come MF e SS, in cui l'espressione di CCR4 è intrinseca.

La scheda di innovatività di AIFA definisce:

- **il bisogno terapeutico: moderato.** Seppur in assenza di una terapia standard per questo tipo di tumori cutanei, esistono diverse classi di farmaci indicati per il trattamento dei CTCL: retinoidi, interferone, anticorpi monoclonali, anticorpi monoclonali coniugati, agenti citotossici in monoterapia o in combinazione, fototerapia extracorporea terapeutica. Essendo la patologia ad andamento cronico e progressivo l'impatto delle opzioni terapeutiche è comunque limitato. L'unico trattamento curativo è il

trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogenico, riservato comunque ad un sottogruppo di pazienti giovani e in buone condizioni generali.

- **Il valore terapeutico aggiunto: moderato.** Lo studio registrativo è un RCT, multicentrico, internazionale, di fase III (studio 0761- 010- MAVORIC), in aperto, che ha valutato l'efficacia di mogamulizumab vs. vorinostat in 370 pazienti con MF o SS già trattati in precedenza. Vorinostat non è attualmente approvato nell'UE per il trattamento di pazienti con CTCL. La PFS mediana (mPFS) per Investigator, esito principale dello studio, era 7,7 mesi (95%CI 5,7-10,3) nel braccio mogamulizumab vs. 3,1 mesi (95%CI 2,9-4,1) con vorinostat (HR 0,53, 95%CI 0,41-0,69). Fra gli esiti secondari, il tasso di risposta obiettiva (ORR) era del 28% vs 5% con mogamulizumab e vorinostat, rispettivamente; la Durata della Risposta (DoR) di 14,1 vs 9,1 mesi, rispettivamente. L'OS al momento dell'analisi primaria era largamente immatura (23,4% degli eventi) e non mostrava significative differenze tra i due gruppi di trattamento, anche per l'esteso cross-over da vorinostat a mogamulizumab (~73% dei pazienti).

Il profilo di sicurezza di mogamulizumab è caratterizzato, principalmente, da reazioni infusionali (~35%, nella maggior parte dei casi di grado 1 o 2) e da rash cutaneo (~25%, solitamente di grado 1 o 2). Gli eventi avversi gravi sono stati per lo più di tipo infettivo (polmonite, sepsi, cellulite, ecc.) e si sono presentati con la stessa frequenza nel braccio sperimentale e in quello di controllo.

Globalmente, i dati disponibili supportano l'efficacia e la sicurezza di mogamulizumab nell'indicazione approvata, evidenziando un maggiore beneficio clinico in pazienti con SS o MF in stadio avanzato. Sebbene sia difficile, in assenza di un comparator in linea con gli standard di trattamento europei, stimare la reale entità del valore terapeutico aggiunto di mogamulizumab rispetto alle alternative disponibili, il report di innovatività di AIFA evidenzia che l'attività di mogamulizumab è stata osservata anche in pazienti trattati in precedenza con le attuali terapie standard in UE [bexarotene, INF, agenti chemioterapici e immunoterapici (alemtuzumab e Brentuximab Vedotin)], indicando pertanto in mogamulizumab una possibile ulteriore opzione terapeutica in una condizione cronica/progressiva.

- **la qualità delle prove: moderata.** Allo studio registrativo è stato applicato un singolo downgrading per mancanza di generalizzabilità in quanto il comparator scelto (vorinostat) non coincide con l'attuale standard di cura in UE, pertanto la qualità delle prove è stata definita moderata.

Il report completo di valutazione della innovatività è disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>

Alla luce delle considerazioni sopra riportate e del requisito di innovatività condizionata conferita da AIFA il farmaco viene inserito in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia rispetto alle alternative disponibili da parte del gruppo GReFO.

2.2. Voretigene neparvec nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per voretigene neparvec nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici (≥ 3 anni di età) con perdita della vista (acuità visiva $\geq 0,5$ logMAR ovvero $\geq 3/10$) dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate del gene RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali (spessore retina $>100 \mu$ all'OCT), ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR. Tale indicazione terapeutica ha ricevuto da AIFA il requisito di innovatività (G.U. n.6 del 09/01/2021).

La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del relativo Registro web based AIFA da parte dei clinici che operano nei Centri SSN individuati dalle regioni e province autonome che rispondano ai criteri minimi stabiliti da AIFA: tali Centri devono ricevere sia l'accreditamento da parte del Ministero della Salute (rilascio autorizzazione per impianti destinati ad impieghi di Microrganismi Geneticamente Modificati in ambiente confinato), sia dal Titolare AIC del farmaco per quanto riguarda la somministrazione (che prevede l'esecuzione di una vitrectomia seguita dall'iniezione del farmaco per via subretinica).

Data l'estrema rarità della patologia, ad oggi sul territorio italiano sono presenti 3 Centri che hanno concluso il percorso di accreditamento e possiedono entrambe le certificazioni per la somministrazione

del farmaco. Si tratta dei Centri situati presso il Policlinico Gemelli di Roma, la AOU Careggi di Firenze e la AOU Vanvitelli Napoli.

La CRF ritiene che in considerazione dell'estrema rarità della patologia la costituzione di una rete tra le Aziende sanitarie possa facilitare l'individuazione e l'invio dei pazienti candidati al trattamento presso i Centri accreditati in modo da favorirne la presa in carico ai fini del trattamento.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le distrofie retiniche ereditarie sono patologie degenerative rare della retina. Sono associate a mutazioni a carico di oltre 250 geni diversi, tra cui RPE65. Il gene RPE65 codifica per una proteina necessaria per il metabolismo della vitamina A nei fotorecettori. Mutazioni a carico di questo gene portano a perdita della vista per degenerazione dei fotorecettori. Sono state riscontrate:

- nella retinite pigmentosa. Si stima che in Europa la prevalenza della malattia sia di 1/4.000 persone e che circa il 3% dei pazienti affetti presenti una mutazione a carico di RPE65. La malattia è caratterizzata da un esordio variabile e una progressione lenta;
- nella amaurosi congenita di Leber (LCA) di tipo 2. Si stima che in Europa la prevalenza sia di 1/80.000 persone e che circa il 10% dei pazienti affetti presenti una mutazione a carico di RPE65. La malattia è caratterizzata da una riduzione progressiva dell'acuità visiva, una riduzione concentrica dei campi visivi, da cecità notturna e nistagmo. I pazienti presentano gravi difficoltà a svolgere le attività della vita quotidiana anche in condizioni normali di luce diurna e diventeranno ciechi nella prima età adulta.

Alla diagnosi clinica di amaurosi congenita di Leber di tipo 2 e di retinite pigmentosa si associa: un elettroretinogramma ridotto o non rilevabile, vasi sanguigni retinici attenuati e quantità variabili di depositi pigmentari all'interno della retina in fasi successive del processo patologico.

Finora non era disponibile un trattamento in grado di bloccare la degenerazione dei fotorecettori.

L'approccio terapeutico consisteva nella prescrizione di lenti filtranti e di ausili ottici per la protezione dalla luce solare, e/o nella integrazione dietetica con vitamina A (i cui benefici a lungo termine, a dosi elevate, però sono associati ad un potenziale rischio di tossicità).

Voretigene neparvovec è costituito da un vettore virale (virus adeno-associato non patogeno per l'uomo) che contiene il gene che codifica per RPE65. Dopo iniezione subretinica, il vettore veicola alle cellule retiniche il gene rendendole in grado di produrre la proteina RPE65.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di voretigene neparvovec si è basata principalmente sui risultati di un RCT di fase III, in aperto, condotto in due centri USA (Children's Hospital of Philadelphia e University of Iowa) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con distrofia retinica ereditaria [Studio AAV2-hRPE65v2-301, Russell S et al., Lancet 2017].

Lo studio ha arruolato 31 pazienti con acuità visiva in entrambi gli occhi di 20/60 (o peggiore) e/o campo visivo inferiore a 20 gradi per ogni meridiano, conferma diagnostica per la mutazione biallelica RPE65, sufficiente riserva di cellule retiniche vitali (spessore della retina all'OCT > 100 micron nel polo posteriore, esame del fundus e valutazione clinica) e capacità di eseguire test di mobilità multi-luminanza standardizzato (MLMT)¹ entro l'intervallo di luminescenza valutato ma incapaci di superare il più basso livello di luminescenza testato (1 lux).

¹ Test di mobilità binoculare multi-luminanza (MLMT, multi-luminance mobility test): test sviluppato e validato in house dalla Ditta titolare AIC ai fini dello studio. E' progettato per quantificare la capacità dei partecipanti di muoversi in un percorso con ostacoli a diversi (7, tra 1 e 400 lux) livelli di illuminazione ambientale integrando aspetti di acuità visiva, campo visivo e sensibilità alla luce. Il superamento del test (a qualsiasi livello di luce) è definito come completamento del percorso al livello di luce specificato con meno di 4 errori ed entro 3 minuti. Una persona con visione normale è in grado di completare il percorso a 1 lux con errori minimi o nessun errore.

Ai fini della valutazione dei risultati dello studio, ad ogni livello di luce testato è stato assegnato un punteggio di lux discreto da 0 a 6, dove 0 corrisponde ad un livello di 400 lux (massima illuminazione) e 6 ad un livello di 1 lux (minima illuminazione). Tale test non è di uso routinario nella pratica clinica.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere voretigene neparvovec, attraverso iniezione subretinica bilaterale dopo vitrectomia oppure nessun trattamento. Nel braccio di intervento era prevista la premedicazione (a partire da 3 giorni antecedenti l'iniezione) con prednisone 1 mg/kg/die os a scalare per 7 giorni (dosaggio max di 40 mg/die indipendentemente dal peso), per ciascuno dei due occhi. L'iniezione nel 2° occhio era programmata a distanza di 6-18 giorni dal primo occhio.

Alla randomizzazione i pazienti erano stratificati per età (<10 anni vs ≥10 anni) e risultato al Mobility testing (MLMT) al basale, in termini di livello di luminosità per cui il test era superato (superamento a ≥125 vs <125 lux).

Il 42% dei pazienti arruolati aveva meno di 10 anni; i bracci non erano bilanciati rispetto ai risultati del MLMT: nel braccio voretigene neparvovec il 43% dei pazienti aveva superato il test con livelli di illuminazione ≥125 lux vs il 60% dei pazienti nel braccio di controllo. Ciò è accettabile tenendo conto del fatto che si tratta di una patologia ultrarara.

Lo studio è durato 1 anno; attualmente è in corso l'estensione.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione a 12 mesi dello score MLMT medio di entrambi gli occhi rispetto al basale.

Tra gli esiti secondari principali dello studio sono stati valutati: i risultati al test FST² (media di entrambi gli occhi) e la variazione della acuità visiva (BCVA, media di entrambi gli occhi).

Principali risultati:

Esito primario:

Variatione a 12 mesi dello score MLMT medio di entrambi gli occhi rispetto al basale: la variazione media (entrambi gli occhi) è stata di 1,8 punti nel braccio voretigene neparvovec vs 0,2 punti nel braccio di confronto con una differenza assoluta tra i bracci di 1,6 punti [95% CI da 0,72 a 2,41]. Il farmaco è risultato statisticamente superiore al controllo.

Va comunque osservato che considerando i singoli pazienti i risultati ottenuti sono stati molto variabili. Ciò è giustificabile almeno in parte tenendo conto della estrema variabilità nei valori dello score MLMT e quindi delle capacità visiva tra i pazienti arruolati nei singoli bracci all'ingresso nello studio.

Esiti secondari:

Variatione del punteggio medio al test FST a 12 mesi: la variazione media è stata di 2 unità logaritmiche nel braccio voretigene neparvovec vs nessuna variazione nel braccio di controllo, con una differenza assoluta tra i bracci di -2,11 [95% CI da -3,19 a -1,04].

Variatione della acuità visiva media (entrambi gli occhi) a 12 mesi: la variazione media della BCVA secondo la scala adattata da HOLLADAY è stata pari a -0,16 LogMAR nel braccio voretigene neparvovec vs +0,01 nel gruppo controllo, con una differenza tra i bracci di -0,16 LogMAR non statisticamente significativa [95% CI da -0,41 a +0,08].

In una analisi post hoc i risultati ottenuti sono stati valutati secondo la scala adattata da LANGE. La variazione della BCVA a 12 mesi vs baseline è stata pari a +9 lettere nel braccio voretigene neparvovec vs +1,6 lettere nel gruppo controllo, con una differenza tra i bracci di +7,4 lettere che è risultata statisticamente significativa [95% CI da 0,1 a 14,6].

Il periodo di osservazione dello studio non consente attualmente di conoscere se il trattamento possa ridurre sul lungo termine la perdita di fotorecettori e mantenere la visione funzionale.

Per quanto riguarda la sicurezza, non sono emersi nei 12 mesi di durata dello studio eventi avversi correlati al vettore virale e gli eventi avversi correlati alla somministrazione sono stati per lo più transitori, di grado lieve e trattabili.

La maggior parte degli eventi avversi oculari segnalati riguardavano complicazioni note della chirurgia intraoculare e si sono verificate durante il primo anno di follow-up dalla somministrazione: aumento della

² Full-field stimulus threshold (FST) è un test che misura il minor livello di illuminazione percepito nell'intero campo visivo; non è influenzato dal nistagmo e può essere impiegato per valutare un ampio range di compromissione visiva. Viene utilizzato anche nella pratica clinica.

pressione intraoculare, lacerazione retinica, foro maculare, cataratta e infiammazione e/o infezione dell'occhio dopo la somministrazione. Ha sviluppato cataratta il 15% dei pazienti trattati.

Sono stati considerati correlati specificamente al trattamento con voretigene neparvovec 3 casi di deposito retinico che si sono risolti entro 8 settimane.

Inoltre, risultano pubblicati i risultati a 4 anni dello studio di estensione ancora in corso, in cui si conferma il profilo di sicurezza e la stabilità della risposta clinica. [Maguire AM et al. 2019]

AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività in considerazione di:

- un bisogno terapeutico massimo, per l'assenza di alternative terapeutiche;
- un valore terapeutico aggiunto importante;
- una qualità delle prove, valutata secondo il metodo GRADE, bassa. Allo studio sono stati applicati due downgrade per il rischio di distorsione legato alla modalità di valutazione dell'esito primario e per le incertezze rispetto alla capacità del trattamento di conservare la visione funzionale sul lungo termine.

Il report completo di valutazione dell'innovatività è disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>

2.3. Pegvaliase per il trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari o superiore ai 16 anni

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per pegvaliase come terapia enzimatica sostitutiva per il "trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili" ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR. La classe di rimborsabilità è H, il regime di fornitura è RRL con prescrizione da parte dei Centri per Malattie Rare. AIFA ha riconosciuto a pegvaliase il requisito di innovatività potenziale.

La CRF ritiene che la prescrizione del farmaco debba essere riservata ai Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della fenilchetonuria già individuati dal Servizio Assistenza Ospedaliera nell'ambito della Rete regionale malattie rare.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia rara autosomica recessiva caratterizzata da un deficit o una ridotta o assente funzionalità dell'enzima fenilalanina-idrossilasi (PAH) negli epatociti. L'enzima PAH catalizza la conversione dell'amminoacido essenziale fenilalanina (Phe) a tirosina e questa attività enzimatica è facilitata dal cofattore tetraidrobiopterina (BH4) (Kaufman et al. 1989). Se la malattia non viene trattata la Phe si accumula nel fegato e nel sangue causando iperfenilalaninemia (HPA). A causa del passaggio della barriera emato-encefalica la Phe determina una compromissione dello sviluppo cerebrale con manifestazioni di deficit intellettivo grave e irreversibile, convulsioni, deficit motori e disturbi comportamentali e di apprendimento.

La malattia è diagnosticata alla nascita e dal 1992 è stato introdotto uno screening neonatale obbligatorio per poter istituire da subito un regime dietetico molto restrittivo rispetto all'introduzione della Phe con gli alimenti, una terapia adeguata e prevenire le manifestazioni cliniche più gravi della malattia, considerato che è descritta una correlazione tra miglioramento della performance cognitiva e riduzione dei livelli di Phe nel corso della vita (van Wegber et al. 2017). Tuttavia, non tutti gli individui riescono a seguire la restrizione dietetica per tutta la vita e, anche quando la malattia è in buon controllo, persiste un elevato rischio in particolare per quanto riguarda i disturbi dell'umore (depressione e ansia) e i disordini neurocognitivi quali deficit dell'attenzione e delle funzioni esecutive, quali la pianificazione e la velocità di elaborazione. Inoltre il regime dietetico così restrittivo associato all'assunzione di alimenti aproteici e miscele di aminoacidi, vitamine e sali minerali protratti per tutta la vita conducono a deficit nutrizionali, alterato controllo metabolico, malattie dell'osso, aumento di fattori di rischio cardiovascolare.

Dati relativi ad uno screening neonatale effettuato in Europa nel 2004 riportano per l'Italia su circa 577.351 nati una prevalenza di 1 caso su 3.654 (Loeber GJ 2007).

La gravità nella PKU è variabile a seconda dell'entità del difetto enzimatico:

- PKU classica in caso di difetto enzimatico completo (livelli ematici di fenilalanina Phe >1200 µmol/L),
- PKU moderata (livelli di fenilalanina tra 900-1200 µmol/L),
- PKU lieve (livelli di fenilalanina 600-900 µmol/L)
- Iperfenilalaninemia (HPA) con livelli di fenilalanina plasmatica 360-600 µmol/L

Le concentrazioni ematiche di Phe negli individui sani sono di circa 60 (±30) µmol/L.

L'unico farmaco fino ad oggi disponibile per il trattamento della PKU in presenza di attività residua dell'enzima è sapropterina (Kuvan®) analogo sintetico del co-fattore tetraidrobiopterina (BH4), autorizzato per il "trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento", rimborsabile SSN classe A-PHT regime di fornitura RRL e prescrizione da parte di specialisti dei Centri per malattie rare su Piano Terapeutico cartaceo.

Pegvaliase è un enzima, fenilalanina ammoniaca liasi PEGilato ricombinante (rAvPAL) derivato dal cianobatterio *Anabaena variabilis* espresso nell'*Escherichia coli* che converte la fenilalanina in ammoniaca e acido *trans*-cinnamico, prevalentemente eliminati attraverso il metabolismo epatico. Il peso molecolare di pegvaliase è di circa 1.000 KDa. La PEGilazione ha lo scopo di ridurre il riconoscimento immunitario dell'enzima (proteina batterica rAvPAL) e di aumentare la sua emivita.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Gli studi considerati dal CHMP di EMA per la registrazione di pegvaliase (PEGV) sono:

- uno studio di fase 3 in aperto randomizzato (non controllato), a gruppi paralleli (N=261 pazienti) di induzione, titolazione e mantenimento con PEGV (Studio 165-301 – PRISM-1); unico obiettivo dello studio era quello di selezionare la popolazione da arruolare nel secondo studio registrativo controllato randomizzato,
- un RCT di fase 3 (arruolati 203 pazienti provenienti da PRISM-1 ed altri 12 pazienti provenienti da uno studio di fase 2) che ha previsto un periodo in doppio cieco dove un gruppo di pazienti selezionati dal PRISM-1 sono stati randomizzati a proseguire PEGV o a sospenderlo (braccio placebo) (Study 165-302 - PRISM 2).

I risultati di entrambi gli studi sono stati pubblicati in un unico report (*Thomas J et al. Molecular Genetics and Metabolism 2018*).

I criteri di arruolamento degli studi erano: un'età compresa tra ≥18 e ≤70 anni (solo 11 pazienti avevano un'età 16-18 anni), presentare livelli ematici di Phe al basale >600 µmol/L (per almeno 6 mesi dallo screening); avere buone capacità linguistiche e cognitive.

- I pazienti arruolati nel PRISM-1 dovevano essere *naive* al trattamento con PEGV e sospeso da almeno 14 giorni la terapia con sapropterina e da almeno 2 giorni l'assunzione di grandi amminoacidi neutri;
- i pazienti venivano arruolati nel PRISM-2 solo se in trattamento stabile con PEGV da almeno 14 giorni prima dello *screening* e se avevano completato le 36 settimane di trattamento con PEGV previste nello studio PRISM-1.

Non era richiesta l'adesione ad una dieta a basso contenuto di Phe e i pazienti dovevano essere in grado di mantenere un apporto proteico costante durante lo studio (le proteine di origine alimentare potevano arrivare fino ad un 10% in più rispetto al basale). Sono stati esclusi pazienti con insufficienza renale ed epatica.

Lo studio in aperto PRISM-1 prevedeva:

1. fase d'induzione (settimane 1-4) con somministrazione sottocutanea di PEGV 2,5 mg/settimana (N=261)
2. fase di titolazione (settimane 5-34) a due bracci:
 - a. PEGV fino a 20 mg/die SC (N=130)
 - b. PEGV fino a 40mg/die SC (N=131)
3. fase di mantenimento (fino alla settimana 36) a due bracci:
 - a. PEGV fino a 20 mg/die SC (N=103)
 - b. PEGV fino a 40mg/die SC (N=92)

Lo studio controllato di sospensione (PRISM-2) era suddiviso in quattro periodi:

- P1 di selezione dei pazienti provenienti da PRISM-1 (N=164 pazienti);
- P2 di trattamento in cieco della durata di 8 settimane dove 86 pazienti con una riduzione media di almeno il 20% dei livelli di Phe ematica nel PRISMA 1 sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento:
 - a. PEGV 20 mg/die SC (N=29 pazienti)
 - b. PEGV 40 mg/die SC (N= 29 pazienti)
 - c. Placebo (sospensione di PEGV) (N=28 pazienti)
- P3 per la valutazione di PD/PK della durata di 6 settimane
- P4 di follow-up dei pazienti, ancora in corso.

L'esito primario valutato nella fase in cieco (P2) era la variazione dei livelli ematici di Phe all'8° settimana rispetto al baseline. Gli esiti secondari erano rappresentati dalla variazione dei punteggi su scale di valutazione dei sintomi neurocognitivi/neuropsichiatrici: ADHD-RS *Inattention subscale score*, POMS *Self-Reported Total Mood Disturbance Score*, PKU-POMS *Self-Reported Total Mood Disturbance Score*, PKU POMS *Self-Reported Confusion Score*.

Principali risultati

Nello studio PRISM-1 al baseline i valori ematici di Phe erano di 1.221 $\mu\text{mol/L}$ (mediana); il 75% (196/261) dei pazienti arruolati era stato già trattato con sapropterina e di questi il 73,5% non aveva risposto alla terapia mentre il 10% era *naive* anche a questo trattamento; il 57% dei pazienti dipendeva da una terapia medica nutrizionale; in un sottogruppo di pazienti che al basale aveva un punteggio >9 dello score ADHD-RS IV *Inattention subscale*, il valore in media raggiungeva 15,3 punti. La fase di mantenimento dello studio PRISM-1 è stata raggiunta in circa 10-11 settimane da 195 pazienti sui 261 arruolati.

Il trattamento con pegvaliase ha determinato una riduzione mediana della concentrazione di Phe nel sangue rispetto al basale di -363,0 $\mu\text{mol/L}$ alla settimana 28 e -191,5 $\mu\text{mol/L}$ alla settimana 36 e rispetto alle dosi testate, è stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo randomizzato a 40 mg/die. Inoltre un maggior numero di pazienti in trattamento con la dose da 40 mg/die (47%) ha raggiunto un valore di Phe $< 600 \mu\text{mol/L}$ rispetto al gruppo trattato con PEGV 20 mg (34,4%).

Al baseline della fase randomizzata del PRISM-2 i pazienti avevano concentrazioni ematiche di Phe di 504 $\mu\text{mol/L}$ (gruppi di intervento, pegvaliase 20 mg o 40 mg) e di 536 $\mu\text{mol/L}$ (gruppi di controllo, placebo). Dopo 8 settimane si è osservato che la sospensione del trattamento attivo ha riportato i valori ematici di Phe ai livelli precedenti l'inizio di pegvaliase (da 564 a 1.509 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo placebo 20 mg, e da 508 a 1.164 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo placebo 40 mg) mentre nel gruppo che ha proseguito il trattamento i valori si sono mantenuti stabili (gruppo *pooled* pegvaliase da 504 a 559 $\mu\text{mol/L}$).

Nessuna variazione significativa è, invece, stata dimostrata nei punteggi di valutazione della disattenzione e dell'umore (esiti secondari).

I risultati *longterm* disponibili del periodo 4 dello studio PRISM-2 mostrano che i livelli ematici di Phe si riducono nel tempo in modo stabile (12-36 mesi). Nell'arco dei 24 mesi, il 68,4% dei pazienti ha ottenuto livelli ematici di Phe $\leq 600 \mu\text{mol/L}$ (target raccomandato dalle LG europee per i pazienti di età ≥ 12 anni), il 60,7% livelli di Phe $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e il 51,2% $\leq 120 \mu\text{mol/L}$.

Nel corso del trattamento si è osservata una riduzione del punteggio della sottoscala ADHD RS-IV *Inattention* da un valore al baseline di 9,8 a 5,0 dopo 12 mesi di trattamento con PEGV e a 4,6 a 24 mesi. L'entità della variazione è risultata maggiore nei pazienti con punteggio al basale >9 , nei quali la variazione del punteggio a partire dai 12 mesi di trattamento è risultata maggiore della minima differenza clinicamente rilevante, pari a 5,2 punti. Trend analoghi sono stati osservati per i punteggi dell'umore e della PKU-POMS *subscale* per la confusione e i miglioramenti sono stati associati alla riduzione delle concentrazioni ematiche di Phe nel tempo. L'apporto dietetico proteico totale giornaliero si è mantenuto relativamente stabile per tutta la durata del trattamento ma con un aumento della quota di proteine derivate dall'alimentazione normale e una concomitante diminuzione delle proteine derivate da alimenti medici.

Sicurezza

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi (AE) gravi sono stati riferiti più frequentemente nella fase iniziale di trattamento (primi sei mesi) e si sono ridotti con l'introduzione di misure come

premedicazione con antagonista dei recettori H1/H2 e un antipiretico o il dosaggio flessibile. L'esposizione prolungata ha poi coinciso con l'attenuazione della risposta immunitaria al PEG.

Il 9% dei pazienti ha avuto episodi di anafilassi e il 6% ha sperimentato almeno 1 episodio di ipersensibilità sistemica acuta (HAE), di qualsiasi gravità. Gli AEs più comuni sono stati: reazioni nel sito d'iniezione (93%), artralgia (85% dei pazienti), reazioni di ipersensibilità (75%), cefalea (47%), nausea (35,1%), dolore addominale (31,1%) e reazioni cutanee non limitate alla sede di iniezione di durata ≥ 14 giorni (47%). Tutti i soggetti trattati con pegvaliase hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (NAb) a partire dal 3° mese di trattamento in modo stabile, nonostante la riduzione dei livelli circolanti di Phe; il 78% dei pazienti è risultato positivo ai NAb dopo 1 anno di trattamento.

AIFA ha riconosciuto a PEGV l'innovatività potenziale, in considerazione di:

- un bisogno terapeutico importante,
- un valore terapeutico aggiunto considerato moderato sulla base dei risultati degli endpoint funzionali non significativi e del profilo di sicurezza particolarmente complesso e ancora incerto nel lungo termine,
- una qualità delle prove bassa.

2.4 Givosiran per il trattamento della porfiria epatica acuta

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per givosiran, ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR per l'uso nel trattamento della porfiria epatica acuta (AHP) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni.

Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto a givosiran l'innovatività.

La prescrizione da parte dell'unico Centro regionale per la diagnosi, trattamento e follow up delle porfirie epatiche acute che insiste sulla UO di Medicina interna della AOU Policlinico di Modena dovrà avvenire mediante il Registro web based AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le porfirie sono un gruppo di malattie metaboliche causate dalla mancanza di un enzima specifico lungo la via biosintetica dell'eme.

In particolare, le porfirie epatiche acute (AHP) sono caratterizzate da attacchi neuroviscerali acuti con o senza segni cutanei che si manifestano con dolore addominale intenso (85-95% dei casi), che dura 1-2 settimane, con sintomi neurologici (es. debolezza muscolare, perdita della sensibilità o convulsioni) e sintomi psicologici (es. irritabilità, ansia, allucinazioni visive o uditive, confusione mentale) e dipendono dall'accumulo di porfirine principalmente nel fegato.

Nella maggior parte dei paesi europei, la prevalenza delle porfirie epatiche acute è circa 1/75.000. Nell'80% dei casi interessano pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 20 e 45 anni.

La malattia è perlopiù asintomatica durante tutta la vita adulta ed è raramente progressiva, ma in alcuni pazienti gli attacchi si manifestano con frequenza ravvicinata compromettendo la qualità della vita e si associano a permanenza del danno neurologico.

Sono noti 4 tipi di porfirie epatiche acute:

- porfiria intermittente acuta (AIP, è la più comune)
- porfiria variegata
- coproporfiria ereditaria
- deficit ereditario di acido delta-aminolevulinico deidratasi (estremamente rara)

Il trattamento dell'attacco acuto consiste nella somministrazione per via ev di glucosio ed eme arginato alla dose di 3mg/kg 1 volta/die per 4 giorni, associati ove necessario ad antidolorifici.

Se è coinvolta la cute è necessario attuare misure di protezione dalla luce solare.

Nei pazienti con attacchi acuti gravi e frequenti viene considerata l'opzione del trapianto di fegato.

La prevenzione degli attacchi consiste nell'evitare per quanto possibile i fattori scatenanti identificati (es. farmaci,).

In assenza di farmaci autorizzati per la profilassi, le principali LG hanno raccomandato l'uso di eme arginato (emina) quando gli attacchi siano frequenti (più di 3 volte all'anno), somministrato per infusione possibilmente in una vena centrale (per il rischio di formazione di coaguli ed occlusione venosa nei vasi di calibro inferiore), con la frequenza più bassa possibile [Stölzel U et al Gastroenterology 2019].

La ALA sintasi, codificata dal gene ALAS1, è l'enzima coinvolto nel primo step della biosintesi dell'eme e produce l'intermedio acido aminolevulinico (ALA) a partire da glicina e succinilCoA. Questo intermedio e l'intermedio successivo, il porfobilinogeno (PBG), a causa dei difetti enzimatici che caratterizzano la via biosintetica dell'eme nelle AHP tendono ad accumularsi nelle situazioni (es. assunzioni di determinati farmaci, fluttuazioni ormonali) che richiedono un aumento della sintesi dell'eme. Il loro accumulo è responsabile dei sintomi e segni che caratterizzano gli attacchi acuti e di neurotossicità.

Givosiran è uno short interfering RNA (siRNA) che viene veicolato selettivamente agli epatociti attraverso il legame del ligando GalNac (N-acetilgalattosamina), con cui il farmaco è coniugato, con il recettore ASGPR (recettore per le asialoglicoproteine).

La parte attiva del farmaco è un duplex RNA che contiene un filamento complementare all'mRNA che codifica per la ALA sintasi. Una volta disaccoppiato dentro la cellula, il filamento complementare si lega all'mRNA della ALA sintasi e il duplice filamento di RNA che si forma viene degradato all'interno del complesso RISC che nelle cellule ha il compito di degradare gli acidi ribonucleici. Di conseguenza si producono livelli inferiori di ALA e porfobilinogeno PBG.

Givosiran va somministrato per iniezione sottocutanea (nell'addome, coscia o braccio) alla posologia di 2,5 mg/kg una volta al mese.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di givosiran si è basata principalmente sui risultati di un RCT multicentrico in doppio cieco vs placebo che ha arruolato 94 pazienti con età ≥ 12 anni, diagnosi di AHP (89/94 avevano una diagnosi di AIP), livelli urinari elevati di ALA o PBG ($\geq 4X$ ULN) e almeno 2 attacchi di porfiria documentati (cioè che avevano causato ospedalizzazione, assistenza in urgenza, somministrazione di emina a domicilio) nei 6 mesi precedenti il baseline. [Studio ENVISION, Balwani M et al NEJM 2020]

La frequenza mediana degli attacchi era di 8 attacchi/anno (range 4-16); il 48% dei pazienti arruolati aveva una frequenza elevata di attacchi. Il 42% dei pazienti era precedentemente in profilassi con emina; ai fini della partecipazione allo studio era richiesta l'interruzione della profilassi e non ne era consentito l'inizio nel corso dello studio. L'uso di emina era, invece, consentito per il trattamento degli attacchi acuti.

Lo studio è durato 6 mesi; è in corso l'estensione.

L'esito primario era rappresentato dal tasso annualizzato di attacchi acuti di porfiria nei pazienti con AIP; tra gli esiti secondari sono stati valutati: il numero annualizzato di giorni di utilizzo di emina nei pazienti con AIP ed il tasso annualizzato di attacchi acuti nei pazienti con AHP.

Principali risultati:

Esito primario :

Tasso annualizzato di attacchi acuti di porfiria nei pazienti con AIP: givosiran è risultato superiore a placebo: il tasso medio annualizzato di attacchi è stato pari a 3,2 nel braccio givosiran vs 12,5 nel braccio placebo, RR 0,26 [95% CI 0,16-0,41].

Esiti secondari principali:

Givosiran è risultato superiore al placebo rispetto alla necessità di utilizzare emina ed alla frequenza degli attacchi nella popolazione complessiva di pazienti con AHP.

Numero medio annualizzato di giorni di utilizzo di emina nei pazienti con AIP: è stato pari a 6,8 giorni/anno nel braccio givosiran vs 29,7 giorni/anno nel braccio placebo, RR 0,23 [95% CI 0,11-0,45].

Tasso annualizzato di attacchi acuti nei pazienti con AHP: è stato in media pari a 3,4 attacchi/anno nel braccio givosiran vs 12,3 nel braccio placebo, RR 0,27 [95% CI 0,17-0,43].

Per quanto riguarda la sicurezza, i principali eventi avversi segnalati sono stati: reazioni al sito di iniezione (25% dei pazienti nel braccio givosiran e 0 pazienti nel braccio placebo) e la comparsa di nausea (27% dei pazienti nel braccio givosiran e 11% nel braccio placebo). Nel 15% dei pazienti del braccio givosiran e nel 4% nel braccio placebo si è osservata una transitoria riduzione del filtrato; nell'8% dei pazienti del braccio givosiran e nel 2% dei pazienti nel braccio placebo si è verificato un aumento transitorio dei livelli di aspartato amino transferasi.

Non si è osservata la comparsa di anticorpi antifarmaco (ADA) durante il trattamento con givosiran.

3.1. Recepimento della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione e alla somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito la nuova nota AIFA 98 di recente pubblicazione (GU 323 del 31.12.2020) che definisce la modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del SSN dei medicinali anti-VEGF:

- aflibercept, ranibizumab e bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (AMD) e dell'edema maculare diabetico (DME)
- brolucizumab per il trattamento della Degenerazione maculare legata all'età (AMD)

Inoltre dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di un nuovo anti-VEGF intravitreale, brolucizumab, per l'uso "*negli adulti per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)*". La classe di rimborsabilità è H, il regime di fornitura OSP -Nota AIFA 98. La prescrizione di brolucizumab da parte dell'oculista, in analogia agli altri antiVEGF per uso intravitreale, deve avvenire mediante la Scheda multi farmaco semplificata web based di AIFA. La Scheda va utilizzata per tutte le indicazioni rimborsate degli antiVEGF intravitreali, comprese quelle non incluse nella Nota.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La Nota AIFA 98 definisce la modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale ed utilizzo a carico del SSN dei medicinali antiVEGF per uso intravitreale:

- a base di aflibercept e ranibizumab per la AMD e la DME;
- a base di bevacizumab per la AMD e la DME nell'ambito dei criteri di eleggibilità definiti contestualmente all'inserimento in L. 648/96;
- a base di brolucizumab per la AMD.

La Nota si articola nei seguenti punti:

- Rimborsabilità e regime di fornitura

Tutti i farmaci considerati sono classificati in classe H con regime di fornitura OSP.

- Prescrittori

La prescrizione è in capo agli specialisti oculisti e deve avvenire attraverso la Scheda multi farmaco semplificata web based di AIFA.

- Confronto tra gli antiVEGF intravitreali

In base alle prove di efficacia e sicurezza disponibili, valutate dalla CTS di AIFA:

- aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili nella AMD;
- aflibercept, bevacizumab e ranibizumab possono essere considerati sovrapponibili nella DME nei pazienti con visus non peggiore di 20/40 (5/10)

Le prove di efficacia e sicurezza disponibili per gli antiVEGF intravitreali e le valutazioni della CTS sono descritte in dettaglio nel documento "Principi di appropriatezza nell'uso degli antiVEGF intravitreali e modo d'uso di bevacizumab (L.648)" che costituisce parte integrante della Nota.

- Dove eseguire la somministrazione intravitreale a carico SSN

La nota identifica per la somministrazione intravitreale gli ambulatori situati presso strutture di ricovero con caratteristiche corrispondenti a quelle richieste per la chirurgia della cataratta.

- Come effettuare la somministrazione intravitreale

La somministrazione deve avvenire nel rispetto delle regole di asepsi secondo un protocollo approvato dalla Direzione Sanitaria della Struttura somministratrice.

Inoltre, per quanto riguarda bevacizumab è richiesto il frazionamento a partire dal flaconcino per uso endovenoso ai fini dell'allestimento delle dosi di farmaco da somministrare per via intravitreale.

A seguito di prescrizione nominale la farmacia del centro somministratore o una farmacia appositamente convenzionata allestisce le singole dosi da somministrare. L'allestimento deve avvenire sotto la supervisione del farmacista da parte di personale qualificato nel rispetto delle Norme di Buona preparazione (Farmacopea Ufficiale XII edizione). Alla Nota 98 è allegata la "Procedura per il

frazionamento, la conservazione ed il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab per la somministrazione intravitreale per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età e dell'edema maculare diabetico" (Allegato 1) che indica le modalità con cui devono avvenire frazionamento, conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la correttezza della preparazione e salute e sicurezza di tutti gli operatori coinvolti.

- Consenso informato

Per tutti i trattamenti intravitreali il paziente deve essere informato rispetto al profilo di efficacia ed al rapporto beneficio/rischio in base agli studi al momento disponibili.

In caso di trattamento con bevacizumab intravitreale, inoltre, i pazienti devono essere informati sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate per la stessa indicazione e devono rilasciare apposito consenso. L'Allegato 2 alla Nota riporta un "Modello di foglio informativo per il trattamento intravitreale con medicinali a base di bevacizumab" e di "Consenso informato per il/la paziente".

- Responsabilità prescrittive e di utilizzo

Nella Nota 98 si precisa che la scheda tecnica (label) dei medicinali approvata dalle Autorità competenti stabilisce indicazioni e modalità d'impiego (posologia, controindicazioni, avvertenze d'uso, ecc.) e conseguentemente definisce anche i limiti di responsabilità del Titolare AIC nei casi in cui, in assenza di condotte dolose o colpose del professionista medico, si verificano danni di cui sia accertato un nesso di causalità con l'utilizzo del prodotto.

Nel caso di un medicinale inserito da AIFA nell'elenco della legge 648/96 per indicazioni terapeutiche diverse da quelle già autorizzate, e pertanto non riportate nella scheda tecnica (off-label), è AIFA stessa responsabile della individuazione dei nuovi usi da parte del SSN. Per i medicinali a base di bevacizumab, si fa riferimento alle Det. AIFA n. 622/2014, n. 79/2015, n. 799/2017, n. 611/2018, e n. 66073/2020.

Inoltre, come previsto, la Nota 98 ed il Documento di appropriatezza d'uso dei medicinali intravitreali anti-VEGF e modalità di utilizzo intravitreale in sicurezza di bevacizumab (L. 648/96) ad essa allegato sono stati pubblicati dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'Istituto Superiore di Sanità nella sezione sulle Buone pratiche del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) in quanto riconosciuti come Linee Guida ai fini della valutazione della responsabilità penale e civile del medico rispetto agli usi off-label intravitreali di medicinali a base di bevacizumab.

La Nota ed i relativi allegati sono disponibili sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-98> e sul sito del CNEC al link: <https://snlg.iss.it/?cat=4>

Brolucizumab

Brolucizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale a catena singola Fv (scFv) umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia del DNA ricombinante. E' somministrato per via intravitreale alla dose di 6 mg (0,05 ml di soluzione) ogni 4 settimane (un mese) per le prime 3 dosi. Successivamente, il medico può personalizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività di malattia valutata mediante acuità visiva e/o parametri anatomici, dopo 16 settimane (4 mesi) dall'inizio del trattamento. In assenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane (3 mesi). In presenza di attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane (2 mesi).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Le prove di efficacia e sicurezza di brolucizumab si basano su due studi registrativi RTH258-C001 (studio HAWK) e RTH258-C002 (studio HARRIER) che sono stati pubblicati in un unico report (Dugel PU et al. Ophthalmology, January 2020).

Entrambi gli studi, di fase III, multicentrici, randomizzati e controllati, in doppio cieco, hanno valutato l'efficacia (in termini di non inferiorità rispetto ad aflibercept) e la sicurezza di brolucizumab in pazienti con degenerazione maculare essudativa correlate all'età (AMD).

I pazienti arruolati soddisfacevano i seguenti criteri: età >50 anni, naive al trattamento con anti VEGF, lesioni da Neovascolarizzazione Coroideale (CNV) attive secondarie a AMD della parte centrale del campo visivo (incluse lesioni proliferative angiomatose con CNV), area totale di CNV >50% dell'area totale della lesione,

fluido intraretinico e/o subretinico documentato con OCT nella parte centrale del campo visivo ed infine Massima Acuità Visiva Corretta (BCVA) compresa fra 78 e 23 lettere (ETDRS test).

I pazienti (n=1.817) presentavano le seguenti caratteristiche al basale [studi HAWK e HARRIER]: diagnosi di AMD inferiore a 3 mesi (circa il 50% dei pazienti), punteggio BCVA mediano pari a 60 lettere e nel 28% dei pazienti BCVA ≤55 lettere.

Nello studio HAWK sono stati valutati due dosaggi di brolucizumab (3 mg e 6mg; IVT) mentre nello studio HARRIER il solo dosaggio di 6mg. Tutti i pazienti arruolati negli studi (sia nel braccio di intervento che in quello di controllo) venivano trattati con una dose di carico alla settimana 0, 8, 14 che era seguita da una dose di mantenimento ogni 8 oppure 12 settimane (ad eccezione del braccio di controllo con aflibercept 2 mg ove era mantenuto unicamente l'intervallo a 8 settimane in entrambi gli studi).

Esito primario di entrambi gli studi era la variazione della acuità visiva in lettere ETDRS dal basale alla settimana 48; ai fini della valutazione della non inferiorità era definito un margine di -4 lettere sulla differenza assoluta tra i bracci.

Esiti secondari (principali) dello studio erano: il tasso di pazienti in mantenimento con il dosaggio di brolucizumab 6 mg ogni 12 settimane (valutazione alla settimana 48), il tasso di pazienti che in trattamento con il primo ciclo del regime ogni 12 settimane non necessitavano di un intervallo più breve, di 8 settimane; le variazioni rispetto al basale della BCVA (incluso il guadagno o la perdita di 15 lettere ETDRS).

Risultati

Esito primario

Studio HAWK:

La variazione della BCVA in lettere ETDRS dal basale alla settimana 48 è stata pari a: 6,1 lettere nel braccio brolucizumab 3mg, 6,6 lettere nel braccio brolucizumab 6mg vs 6,8 lettere nel braccio aflibercept 2mg [differenza media assoluta brolucizumab – aflibercept: -0,6 per il dosaggio di brolucizumab 3mg [IC95% da -2,5 a +1,3] e -0,2 per il dosaggio di 6mg [IC95% da -2,1 a +1,8]. È stata quindi dimostrata la non inferiorità di brolucizumab vs aflibercept (margine di non inferiorità: - 4 lettere).

Studio HARRIER:

La variazione della BCVA in lettere ETDRS dal basale alla settimana 48 è stata pari a: 6,9 lettere nel braccio brolucizumab 6mg vs 7,6 lettere nel braccio aflibercept 2mg [differenza media assoluta brolucizumab – aflibercept: -0,7 [IC95% da -2,4 a +1,0]. È stata quindi dimostrata la non inferiorità di brolucizumab vs aflibercept (margine di non inferiorità: - 4 lettere).

Esiti secondari principali:

Studio HAWK:

La variazione media della BCVA dal basale alla settimana 36-48 è stata pari a: 6,2 lettere nel braccio brolucizumab 3mg, 6,7 lettere nel braccio brolucizumab 6mg vs 6,7 lettere nel braccio aflibercept 2mg [differenza media assoluta brolucizumab – aflibercept: -0,5 per brolucizumab 3mg [IC95% da -2,4 a +1,3] e nessuna differenza per brolucizumab 6mg [IC95% da - 1,9 a +1,9].

Il tasso di pazienti che ha avuto un guadagno ≥15 lettere dal basale alla settimana 48 è stato pari a: 25,2% per brolucizumab 3mg, 33,6% per brolucizumab 6mg vs 25,4% per aflibercept 2mg.

Il tasso di pazienti di cui è stata stimata alla settimana 44 la probabilità di permanere con il regime ogni 12 settimane (fino alla valutazione dell'attività della malattia) era pari al: 49,4% per brolucizumab 3 mg e al 55,6% per brolucizumab 6 mg. La percentuale leggermente più alta di pazienti che permangono nel regime ogni 12 settimane, seppur di lieve entità è stata considerata come un vantaggio a favore della dose più alta durante il processo autorizzativo.

Studio HARRIER:

La variazione media della BCVA dal basale alla settimana 36-48 è stata pari a: 6,5 lettere nel braccio brolucizumab 6mg vs 7,7 lettere nel braccio aflibercept 2mg [differenza media assoluta brolucizumab – aflibercept: -1,2 lettere, IC95% da -2,8 a +0,5].

Il tasso di pazienti che ha avuto un guadagno ≥15 lettere in BCVA dal basale alla settimana 48 è stato pari a: 29,3% nel braccio brolucizumab 6mg vs 29,9% nel braccio aflibercept 2mg.

Il tasso di pazienti di cui è stata stimata alla settimana 44 la probabilità di permanere con il regime ogni 12 settimane (fino alla valutazione dell'attività della malattia) era pari al 51%.

Per quanto riguarda gli **intervalli di somministrazione**, il numero totale di iniezioni al primo anno è risultato simile tra il gruppo trattato con il dosaggio di 3 mg e quello trattato con 6 mg di brolocizumab, risultando leggermente inferiore, ma in modo non rilevante, rispetto ad aflibercept [Studio HAWK: 6,5 somministrazioni per aflibercept vs 6,1 per entrambi i gruppi di brolocizumab (dato medio); Studio HARRIER: 6,8 somministrazioni per aflibercept vs 6,2 somministrazioni per brolocizumab 6 mg (dato medio)].

Infine si evidenzia che, da protocollo, ai pazienti allocati nel braccio aflibercept (di entrambi gli studi) non era consentito prolungare l'intervallo tra le iniezioni nei primi 3 mesi; ciò nonostante il numero medio di iniezioni nelle 96 settimane di studio è stato di 10,2 per brolocizumab rispetto a 11,3 per aflibercept nello studio HAWK e di 10,9 contro 12,1 nello studio HARRIER.

PROFILO DI SICUREZZA

Gli eventi avversi a livello oculare che si sono verificati con maggiore frequenza nel braccio brolocizumab sono stati: occlusione retinica (RAO), verificatasi nello 0,8% dei pazienti vs 0,1% con aflibercept; infiammazione intraoculare pari a circa il 4,5% (per entrambe le dosi di brolocizumab) vs 0,8% con aflibercept.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza sistemico, il rischio di eventi tromboembolici arteriosi risulta essere sostanzialmente sovrapponibile agli altri antiVEGF.

3.2. Recepimento della nuova Scheda di prescrizione dei farmaci “di seconda linea” per il trattamento della sclerosi multipla.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito:

- la nuova “Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima” elaborata da AIFA che sostituisce gli strumenti prescrittivi precedentemente in vigore per i farmaci: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribina e ocrelizumab (sia per l’indicazione nel trattamento della sclerosi multipla relapsing che per il trattamento della SM primariamente progressiva);
- l’estensione delle indicazioni di natalizumab all’uso nei pazienti con SM RR ed un’elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT)

(GU n. 295 del 27.11.2020).

Rimangono in vigore:

- il registro web based per la prescrizione di fingolimod nel trattamento della sclerosi multipla nei bambini ed adolescenti a partire dai 10 anni di età: a tale indicazione è stata riconosciuta la innovatività;
- la scheda cartacea precedentemente approvata da AIFA per la prescrizione di natalizumab nell’uso pediatrico a partire da 12 anni di età in pazienti con SM RR grave ad evoluzione rapida, secondo L. 648/96.

La CRF chiede al Gruppo di lavoro farmaci neurologici - farmaci per la sclerosi multipla di rivalutare il posto in terapia dei farmaci natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribina ed ocrelizumab alla luce della nuova Scheda di prescrizione.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 25 febbraio 2021