

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 14483 del 11/09/2018 BOLOGNA

Proposta: DPG/2018/14905 del 10/09/2018

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO LUGLIO 2018 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: LUCA BARBIERI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Luca Barbieri

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001 n.43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n.2416 del 29 dicembre 2008 concernente "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.;
- le deliberazioni di Giunta Regionale n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 del 29 febbraio 2016, n. 622 del 28 aprile 2016, n. 702 del 16 maggio 2016, n. 1107 del 11 luglio 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016, n. 3 dell'11 gennaio 2017, n. 121 del 6 febbraio 2017, n. 468 del 10 aprile 2017 e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017 relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017, le deliberazioni di Giunta regionale n. 93 del 29 gennaio 2018 e n. 1059 del 3 luglio 2018;
- le determinazioni dirigenziali n. 9898 del 26.06.2018 ad oggetto "Rinnovo degli incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare" e n.10927 del 10/07/2018 "Conferimento di incarico di Responsabile del Servizio Assistenza territoriale";
- il D.Lgs. n.33/2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.;

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della Commissione;
- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";

Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Richiamata la Determinazione del Direttore Generale cura della persona, salute e welfare n. 4187 del 28/03/2018 "Nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020";

Dato atto:

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n°11981 del 25/07/2018, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 07 giugno 2018;
- che il 12 luglio 2018 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si

provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Luca Barbieri

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 12 LUGLIO 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.****B01AB05 ENOXAPARINA SODICA BIOSIMILARE (ENOXAPARINA ROVI®) – sc, A RR, PHT**

INDICAZIONE REGISTRATE: “è indicata negli adulti per:

- profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.
- profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.
- trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.
- prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.
- sindrome coronarica acuta:
 - trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza soprasslivellamento del tratto st (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
 - trattamento dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto st (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento del biosimilare di enoxaparina (Enoxaparina Rovi®) in PTR. La CRF ha analizzato le evidenze derivanti dal dossier registrativo e verificato l'applicazione della recente versione semplificata delle linee guida EMA in cui non sono più previsti studi clinici di efficacia e/o sicurezza, in analogia con le Linee guida FDA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nel dossier registrativo fornito dalla Ditta titolare di AIC (farmaco registrato mediante procedura decentrata, stato referente la Germania), vengono descritti i risultati delle valutazioni richieste dalle linee guida generali EMA relativamente alle prove per valutare la qualità, gli aspetti non clinici e clinici a supporto della biosimilarità di proteine a derivazione biotecnologica e quelle specifiche relative ai biosimilari dell'eparina a basso peso molecolare. Queste ultime LG specifiche hanno subito svariate modifiche e, mentre le precedenti versioni richiedevano un trial clinico di confronto di default, la più recente versione richiede, per la dimostrazione di similarità pur mantenendo invariate le valutazioni sulla qualità del nuovo farmaco, la presenza di dati fisici, chimici e funzionali forti e convincenti e un profilo farmacodinamico comparabile verificato attraverso uno studio di bioequivalenza sull'attività farmacologica; la semplice concentrazione plasmatica non è infatti considerata il parametro utilizzabile per testare la bioequivalenza di questo tipo di farmaci. Di conseguenza l'attività farmacodinamica, in particolare l'attività anti FXa e anti FIIa così come l'attività TFPI, deve essere confrontata con l'LMWH di riferimento mediante uno studio randomizzato, a dose singola, crossover a 2 vie e preferibilmente in doppio cieco, in volontari sani utilizzando una somministrazione sottocutanea. Nel dossier sono disponibili due studi di bioequivalenza: studio pivotal (pubblicato) nei confronti del prodotto commercializzato da Sanofi in Europa (Clexane®) e uno studio di supporto (presente nel dossier registrativo) nei confronti del prodotto commercializzato in America (Lovenox®). Lo studio pivotal è uno studio di bioequivalenza farmacodinamica in 46 volontari sani (età media 26 anni, BMI 23,8 kg/m²) che dimostra la sovrapposibilità (i valori ricadono nell'intervallo 0,80-1,25 corrispondente a $\pm 20\%$) sull'attività anti Xa e anti IIa (Amax, AUEC (0-t), AUEC (0-inf) della attività anti-Xa, Amax e AUEC (0-t) dell'attività anti IIa) e su esiti secondari relativi al TFPI e il rapporto AUEC (0-t) anti Xa/anti IIa. La dose utilizzata per Enoxaparina Rovi/Clexane® è di 10.000 UI, tale dose è raccomandata da FDA per studi di bioequivalenza PD, inoltre le Linee guida EMA non identificano una dose specifica da utilizzare, ma affermano solo che la dose dovrebbe essere scelta nella parte sensibile della curva dose risposta. Anche lo studio di supporto, con disegno simile, conclude per la bioequivalenza di Enoxaparina Rovi e Lovenox®. Per quanto riguarda la sicurezza, soprattutto in riferimento alla formazione di complessi eparina/LMWH-PF4 dal momento che la conduzione di un trial comparativo di sicurezza clinica è stato considerato irrealizzabile, sono stati accettati i soli dati comparativi in vitro forniti dall'azienda che ha

stabilito con svariati metodi analitici indipendenti che non vi sono differenze rilevanti nella formazione dei complessi eparina/LMWH-PF4 tra Enoxaparina Rovi® e Clexane®. Sono state inoltre definite le misure di minimizzazione del rischio e formalizzato e aggiornato il risk management plan.

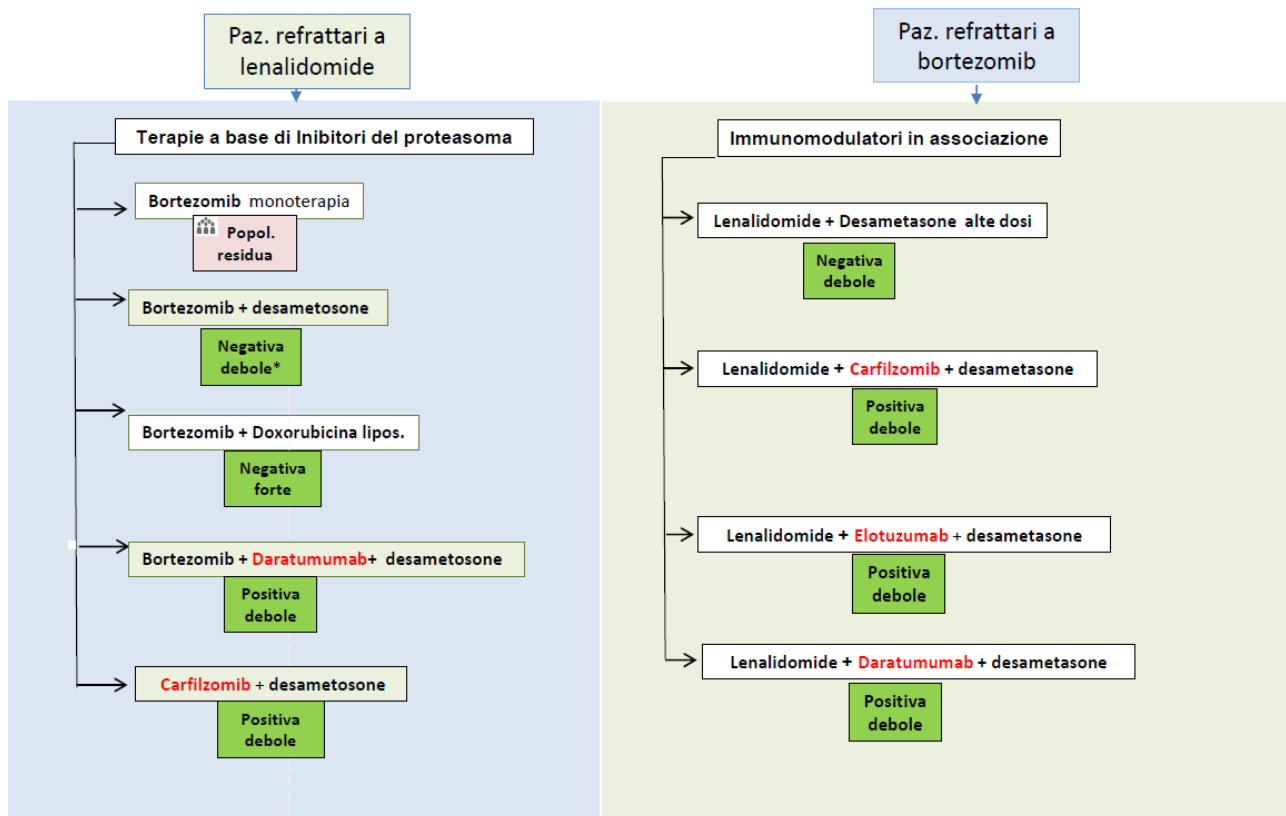
L01XC24 DARATUMUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia."

AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL GREFO SUL TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO, RECIDIVATO O REFRATTARIO DOPO UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF:

- inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale la nuova indicazione di daratumumab in combinazione con lenalidomide e desametasone, o con bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo di lavoro GReFO.
- approva gli aggiornamenti delle raccomandazioni riformulate dal gruppo GReFO, alla luce delle nuove indicazioni di daratumumab, rispetto ai farmaci disponibili per il trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario dopo una prima linea di terapia, come di seguito riportate:



Nuove indicazioni:

Trattamento: Daratumumab+bortezomib+desametasone nei pazienti con mieloma multiplo refrattario

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, **refrattario a un precedente regime a base di lenalidomide, daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone (Dara Vd)** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Trattamento: Daratumumab+lenalidomide+desametasone nei pazienti con mieloma multiplo refrattario

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, **refrattario a un precedente regime a base di bortezomib, daratumumab** in associazione a **lenalidomide e desametasone (Dara-Rd)** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**.

Aggiornamenti

delle raccomandazioni riformulate dal gruppo GREFO, alla luce delle nuove indicazioni di daratumumab, rispetto ai farmaci disponibili per il trattamento del mieloma multiplo refrattario dopo una prima linea di terapia, come di seguito riportate:

Pazienti con Mieloma Multiplo refrattario ad un precedente regime a base di lenalidomide: terapie a base di inibitori del proteasoma

Trattamento: bortezomib+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, **refrattario a un precedente regime a base di lenalidomide, bortezomib** in associazione **desametasone (Vd)** **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Negativa debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità bassa** e rapporto benefici/rischi: **sfavorevole**

Trattamento: carfilzomib+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, **refrattario a un precedente regime a base di lenalidomide, carfilzomib** in associazione a **desametasone (Kd)** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Trattamento: Bortezomib+Doxorubicina liposomiale

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario a un precedente trattamento comprendente lenalidomide, **bortezomib** in associazione a **doxorubicina liposomiale (VPLD)** **NON deve** essere utilizzato.”

Raccomandazione Negativa forte, formulata sulla base di evidenze considerate di **qualità moderata e** rapporto benefici/rischi: **sfavorevole**

Trattamento: bortezomib in monoterapia

Parere del Panel:

Rispetto all'uso di bortezomib in monoterapia nei pazienti con mieloma multiplo, **refrattario**, dopo almeno una linea di terapia, il Panel non formula una raccomandazione in quanto considera che la popolazione che potrebbe beneficiare dell'utilizzo di bortezomib in monoterapia è una popolazione residuale, il farmaco è usato principalmente in associazione a desametasone.

Parere espresso attraverso l'accordo degli oncologi del Panel.

Pazienti con Mieloma Multiplo refrattario ad un precedente regime a base di bortezomib: terapie con immunomodulatori in associazione

Trattamento: lenalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario a un precedente regime a base di bortezomib, **lenalidomide** in associazione a **desametasone (RD)** **non dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Negativa debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **incerto**

Trattamento: Carfilzomib+lenalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario a un precedente regime a base di bortezomib, **carfilzomib** in associazione a **lenalidomide** e **desametasone (KRd)** **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

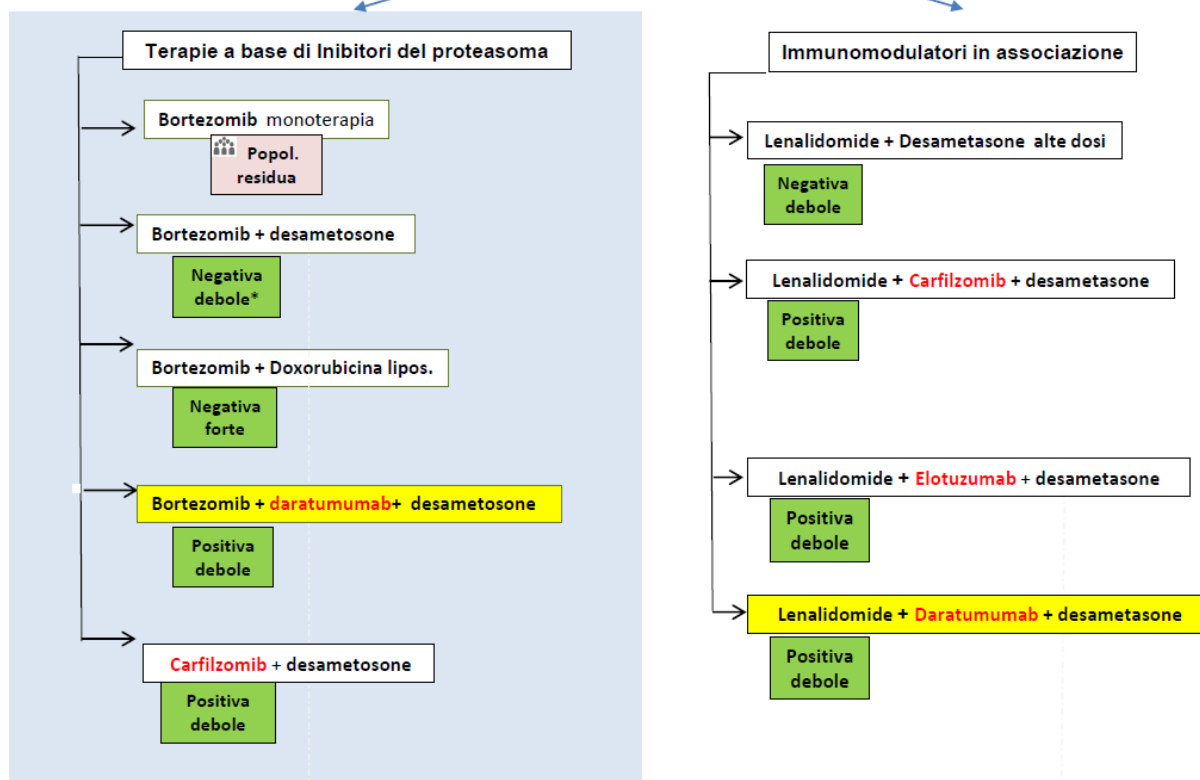
Trattamento: Elotuzumab+lenalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario a un precedente regime a base di bortezomib, **elotuzumab** in associazione a **lenalidomide** e **desametasone (Elo-Rd)** **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Paz. NON refrattari/ recidivati



Nuove indicazioni:

Trattamento: Daratumumab+bortezomib+desametasone nei pazienti con mieloma multiplo recidivato

Raccomandazioni:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, **recidivato** dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **daratumumab** in associazione a **bortezomib e desametasone** (Dara Vd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

Raccomandazione positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Trattamento: Daratumumab+lenalidomide+desametasone nei pazienti con mieloma multiplo recidivato

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, **recidivato** dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore **daratumumab** in associazione a **lenalidomide e desametasone** (Dara-Rd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Aggiornamenti

delle raccomandazioni riformulate dal gruppo GReFO, alla luce delle nuove indicazioni di daratumumab, rispetto ai farmaci disponibili per il trattamento del mieloma multiplo recidivato dopo una prima linea di terapia, come di seguito riportate:

Pazienti con Mieloma Multiplo recidivato dopo una prima linea: terapie a base di inibitori del proteasoma

Trattamento: bortezomib+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **bortezomib** in associazione **desametasone** (Vd) NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione Negativa debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità bassa** e rapporto benefici/rischi: **incerto**

Trattamento: bortezomib+doxorubicina liposomiale

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **bortezomib** in associazione a **doxorubicina liposomiale** (VPLD) **NON deve** essere utilizzato”.

Raccomandazione Negativa forte, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **sfavorevole**

Trattamento: carfilzomib+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **carfilzomib** in associazione a **desametasone** (Kd) **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Trattamento: bortezomib in monoterapia

Parere del Panel:

Rispetto all'uso di bortezomib in monoterapia nei pazienti con mieloma multiplo, **recidivato**, dopo almeno una linea di terapia, il Panel non formula una raccomandazione in quanto considera che la popolazione che potrebbe beneficiare dell'utilizzo di bortezomib in monoterapia è una popolazione residuale, il farmaco è usato principalmente in associazione a desametasone.

Parere espresso attraverso l'accordo degli oncologi del Panel.

Pazienti con Mieloma Multiplo **recidivato dopo una prima linea: terapie con immunomodulatori in associazione**

Trattamento: lenalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **lenalidomide** in associazione a **desametasone (RD)** **non dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Negativa debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **incerto**

Trattamento: carfilzomib+lenalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **carfilzomib** in associazione a **lenalidomide** e **desametasone (KRd)** **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

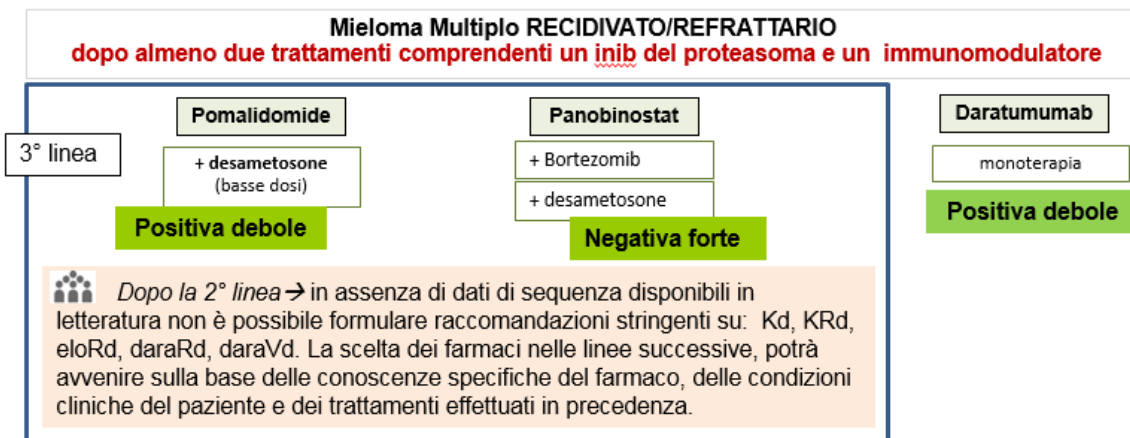
Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Trattamento: elotuzumab+lenalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, recidivato dopo un singolo trattamento comprendente o bortezomib o immunomodulatore, **elotuzumab** in associazione a **lenalidomide** e **desametasone (Elo-Rd)** **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**



Pazienti con Mieloma Multiplo **recidivato o refrattario**

a. dopo un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore

Trattamento: daratumumab in monoterapia

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, le cui precedenti terapie abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, in progressione di malattia durante l'ultima terapia, **daratumumab in monoterapia potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità bassa** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**.

b. dopo almeno due precedenti linee di terapia

Trattamento: Pomalidomide+desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, dopo almeno due precedenti terapie comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, in progressione di malattia durante l'ultima terapia, **pomalidomide+desametasone potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**.

Trattamento: panobinostat+bortezomib desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, dopo almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante, **panobinostat** in associazione a **bortezomib e desametasone NON deve** essere utilizzato”.

Raccomandazione Negativa forte, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **sfavorevole**.

La CRF, infine, concorda con il gruppo di lavoro GReFO rispetto al parere espresso sull'utilizzo dei farmaci disponibili per Mieloma Multiplo recidivato o refrattario dopo due linee di terapia, di seguito riportato:

Il panel, in assenza di studi disegnati per valutare la migliore sequenza di terapia sull'utilizzo di carfilzomib, elotuzumab, daratumumab (nelle associazioni previste) dopo la 2° linea di terapia, ha ritenuto di non esprimere raccomandazioni formali per il loro utilizzo dopo la 2° linea.

Il Panel, quindi, si limita ad esprimere il seguente parere: “la scelta della strategia terapeutica nelle linee successive alla seconda, potrà avvenire sulla base delle caratteristiche specifiche del farmaco, delle condizioni cliniche del paziente e dei trattamenti effettuati in precedenza nel singolo paziente”.

L01BC07 AZACITIDINA– sc, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) con:

- **LMA con blasti midollari > 30% secondo la classificazione dell'OMS”.**

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, in accordo al parere favorevole del gruppo di lavoro GReFO, recepisce il provvedimento AIFA (G.U. n.42 del 20.02.2018) sull'estensione dell'indicazione per azacitidina per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) con Leucemia Acuta Mieloide (LAM) con blasti midollari > 30% secondo la classificazione dell'OMS.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nell'attesa di formulare raccomandazioni sui farmaci della intera linea di terapia per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia Acuta Mieloide (LAM) non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), il Gruppo di lavoro GReFO ha deciso di non formulare raccomandazioni sul singolo farmaco specifico ma di recepire l'aggiornamento dei criteri di eleggibilità al trattamento con azacitidina nella LAM, secondo quanto definito da AIFA, ovvero:

- per il criterio dell'età, il farmaco può essere utilizzato anche in pazienti adulti di età inferiore a 65 anni. Il limite per età (> 65 anni) è stato mantenuto in presenza di anomalie citogenetiche;
- per il criterio della percentuale di blasti midollari, l'utilizzo è stato esteso ai pazienti con percentuale di blasti >30% secondo la classificazione dell'OMS (il criterio precedente prevedeva una popolazione con blasti midollari del 20-30%).

L01XE36 ALECTINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo, pneumologo ed internista), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INNOVATIVITA' TERAPEUTICA per l'indicazione in monoterapia è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib."

AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL GREFO SUL TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) AVANZATO, IN PRESENZA DI MUTAZIONE ALK, 1° LINEA E LINEE SUCCESSIVE

ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N.266 "RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED: CRIZOTINIB. TUMORE DEL POLMONE NON SMALL CELL LUNG CANCER, LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO, ALK POSITIVO".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR il farmaco alectinib, nelle due indicazioni terapeutiche 1° e 2° linea nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ALK positivo, in stadio avanzato e recepisce le raccomandazioni elaborate dal GReFO relative ai farmaci alectinib, ceritinib e crizotinib, con prescrizione da parte delle oncologie.

Le raccomandazioni relative a crizotinib e ceritinib superano quelle precedentemente formulate per la prima e seconda linea di terapia; viene inoltre eliminato il Doc PTR n.266 "Raccomandazioni evidence-based: crizotinib. Tumore del polmone non small cell lung cancer, localmente avanzato o metastatico, ALK positivo".

Tumore del polmone (NSCLC) avanzato, in presenza di mutazione ALK, precedentemente non trattato

Trattamento: crizotinib

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **crizotinib** in prima linea di terapia **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)"

Raccomandazione: negativa debole formulata sulla base di **evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole-incerto.**

Trattamento: alectinib

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), **alectinib** in prima linea di terapia **deve essere** utilizzato."

Raccomandazione: positiva forte formulata sulla base di **evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

Tumore del polmone (NSCLC) avanzato, in presenza di mutazione ALK, precedentemente trattato con crizotinib

Trattamento: ceritinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), in stadio avanzato, **ceritinib** dopo precedente trattamento con crizotinib **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di **evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

Trattamento: alectinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), in stadio avanzato, **alectinib** dopo precedente trattamento con crizotinib **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di **evidenze di qualità bassa e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno

In via di definizione.

L04AB04 ADALIMUMAB - indicazione nel trattamento dell’uveite non infettiva (cfr. Det. 11981 del 25/07/2018).

DEFINIZIONE DEL POSTO IN TERAPIA.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, alla luce dell’inquadramento clinico della patologia presentato in seduta dallo specialista e delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e del requisito di innovatività riconosciuto da AIFA per l’estensione d’indicazione nell’uveite non infettiva, ha concluso che:

adalimumab rappresenta un’opzione terapeutica nel trattamento dell’uveite non infettiva quando è interessato il segmento posteriore dell’occhio (uveite posteriore, panuveite), nei pazienti adulti con risposta inadeguata ad una terapia sistemica con steroide*, in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- malattia attiva a livello oculare con coinvolgimento di entrambi gli occhi o di un solo occhio con un grave stato infiammatorio oculare, oppure uveite in presenza di manifestazioni extraoculari,
- risposta inadeguata, intolleranza o controindicazione ai farmaci immunosoppressori in aggiunta ai corticosteroidi sistemici.

* Si definisce risposta inadeguata alla terapia sistemica con steroide la necessità di dosi di mantenimento > 10 mg di prednisone o equivalente.

L’uso di adalimumab nelle forme di uveite intermedia dovrà essere valutato caso per caso dopo gli approfondimenti diagnostici necessari. In particolare dovranno essere escluse diagnosi quali ad esempio sclerosi multipla, uveite di Fuchs.

La rivalutazione clinica del trattamento è indicata dopo un anno di terapia.

La CRF ritiene che debba essere garantita l’applicazione di corretti criteri diagnostici attraverso la prescrizione da parte di specialisti oftalmologi. Tenuto conto della complessità della malattia, dell’importanza della corretta applicazione dei criteri diagnostici e terapeutici, ritiene di riservare la prescrizione dell’adalimumab in ambito oculistico seguendo un approccio multidisciplinare che coinvolga gli specialisti che da tempo utilizzano i farmaci biotecnologici (reumatologo, dermatologo o gastroenterologo).

La CRF ha proposto due possibili modalità per l'individuazione dei centri prescrittori:

- a. un unico centro per AV, tenendo conto delle "expertise oculistica" nell'ambito di un gruppo multidisciplinare;
- b. un numero maggiore di centri, ma solo ove sia garantita, nell'ambito di un approccio multidisciplinare, la presenza sia di centri autorizzati per la prescrizione dei farmaci biotecnologici (in reumatologia, dermatologia o gastroenterologia) sia di strutture oculistiche in grado di gestire diagnosi e trattamento dell'uveite.

Si è inoltre proposto di prevedere la prescrizione informatizzata integrando il Piano Terapeutico reuma, disponibile sulla Piattaforma SOLE.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che determina alterazioni del visus che nel tempo possono progredire in cecità. Interessa soggetti di ogni età ma è più comune fra i 20 e i 50 anni.

La localizzazione anatomica classifica l'uveite in anteriore (iride e corpo ciliare), intermedia quando coinvolge il vitreo e la retina periferica, posteriore quando sono coinvolte la retina e la coroide e panuveite quando interessa tutte e tre le porzioni uveali. L'uveite posteriore e la panuveite sono associate ad un maggior rischio di riduzione del visus e cecità. La malattia può essere isolata o associata a manifestazioni extra-oculari infiammatorie sistemiche (ad es. sarcoidosi, M. Bechet, sclerosi multipla, spondilite anchilosante, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica). La terapia di riferimento dell'uveite non infettiva anteriore e in alcuni casi della forma intermedia è rappresentata dalla somministrazione di steroidi per via topica (colliri) o locale (iniezioni peribulbari, impianti intravitrali). La somministrazione di steroidi per via sistemica è indicata in tutte le sue localizzazioni (intermedia, posteriore, panuveite) ma presenta i rischi di una terapia steroidea di lunga durata (cataratta, osteoporosi, intolleranza al glucosio e aumento ponderale). L'uso di immunosoppressori come azatioprina, metotrexate, micofenolato mofetile o ciclosporina è indicato in associazione allo steroide per ridurre la dose quando il solo steroide non è in grado di controllare il processo infiammatorio. Fra gli immunosoppressori solo ciclosporina è registrata per il trattamento dell'uveite posteriore o intermedia. Fino ad oggi nessun farmaco biologico era registrato per tale indicazione per cui l'uso off label di infliximab e adalimumab era possibile e rimborsato dal SSN nell'ambito della L.648/96 limitatamente alle forme di uveite severa refrattaria correlata ad artrite giovanile idiopatica.

Gli RCT registrativi a supporto dell'estensione d'indicazione di adalimumab sono lo studio VISUAL 1 (Jaffe GJ NEJM 2016) e VISUAL 2 (Nguyen QD Lancet 2016). Il primo ha reclutato 217 pazienti con uveite non infettiva (posteriore, intermedia e panuveite) e **malattia attiva** nonostante l'uso di prednisone (10-60 mg/die) o equivalenti per almeno 2 settimane prima della randomizzazione.

Il secondo RCT, di disegno sovrapponibile, ha arruolato 226 pazienti con **malattia non attiva** ed almeno una riacutizzazione nei 18 mesi precedenti. In entrambi gli studi ADA si è confrontato con placebo alla dose di 80 mg sc alla sett. 0, 40 mg sc alla settimana 1 e successivamente 40 mg sc ogni 2 settimane per 80 settimane. I pazienti all'arruolamento assumevano uno steroide (in media 10-12 mg/die di prednisone nel VISUAL 1 e 5-6 mg/die nel VISUAL 2) che veniva progressivamente ridotto a partire dalla settimana 2 e sospeso entro la 15° settimana (VISUAL 1) e dalla settimana 2 con sospensione entro la settimana 19 (VISUAL 2).

Per entrambe gli RCT gli esiti primari erano misurati sia come il tempo (come mediana) al fallimento della terapia sia come la % dei pazienti in fallimento; l'esito valutato alla 6° settimana di trattamento e per i responder la valutazione viene ripetuta ogni 4 settimane fino alla settimana 80 o al raggiungimento di 138 fallimenti (studio VISUAL 1). Nel VISUAL 2 lo stesso esito viene valutato alla 2° settimana oppure per i non responders ogni 4 settimane fino alla settimana 80 o al raggiungimento di 106 fallimenti. Il fallimento era definito dalla comparsa di nuove lesioni infiammatorie o dal non miglioramento o peggioramento di score che valutano l'attività di malattia (Vitreous Haze, AC cell grade) o peggioramento dell'acuità visiva (logMAR). La variazione dal *baseline* di ognuno di questi criteri è stata poi valutata singolarmente come esito secondario.

La popolazione inclusa nel VISUAL 1 e VISUAL 2 presentava rispettivamente uveite posteriore nel 35% e 34% e panuveite nel 45% e 50%; in entrambe gli studi al baseline oltre il 20% dei pazienti utilizzava

prednisone o prednisolone e più di un terzo un farmaco immunosoppressore (prevalentemente Ciclosporina o Micofenolato) e in oltre il 90% l'uveite era bilaterale.

Principali risultati. Adalimumab ha aumentato significativamente il tempo mediano al fallimento del 50% (5,6 mesi con ADA vs 3 mesi nel braccio con placebo) nei pazienti con **uveite attiva** mentre nei pazienti con malattia controllata da glucocorticoidi l'aumento è stato del 43% (>18 mesi con ADA, vs 8,3 mesi del braccio con placebo). I fallimenti si sono verificati nel 55% dei soggetti trattati con ADA (vs 79% nei pz trattati con placebo) con malattia attiva e nel 39% dei soggetti trattati con ADA (vs 55% nei pz trattati con placebo) con uveite non attiva. La CRF considera tali risultati rilevanti dal punto di vista clinico perché ottenuti su un esito piuttosto stringente e valutato su tempi lunghi in una popolazione sottoposta a riduzione della dose di corticosteroidi in un arco di tempo piuttosto breve rispetto alla pratica clinica. L'efficacia di adalimumab sull'acuità visiva è risultata però piuttosto modesta anche se statisticamente significativa [differenza media di 3.5 lettere (0.07 logMAR, p=0.003) ma bisogna considerare che la durata media della malattia era elevata (da 40 a 60 mesi) e che quindi la probabilità di un danno strutturale irreversibile era elevata. Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile a quello già noto per adalimumab.

L04AA26 BELIMUMAB – AGGIORNAMENTO DEL POSTO IN TERAPIA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva la modifica della raccomandazione sull'uso di belimumab così come di seguito riformulata dal gruppo di Lavoro dei Reumatologi su richiesta della CRF e sulla base dei nuovi criteri di accesso al farmaco definiti da AIFA e riportati nel registro *web-based*, per l'indicazione terapeutica: ***“Terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard”.***

L'uso del Belimumab è da riservare a pazienti con LES ANA positivo che:

- nonostante una terapia standard* da almeno 3 mesi presentano uno score SELENA-SLEDAI ≥ 10 *oppure*
- presentano anticorpi anti-dsDNA positivi e ridotti livelli di C3 o C4 nonostante una terapia stabile con:
 - steroide a dose medio/elevata ($\geq 7,5$ mg/die eq. PDN), immunosoppressore da almeno 3 mesi e antimalarico (se non controindicato/non tollerato), *oppure*
 - immunosoppressore da almeno 3 mesi, antimalarico (se non controindicato/non tollerato) e hanno controindicazione a terapia con steroide, anche a bassa dose, per comorbilità o EA da terapia cortisonica cronica (diabete mellito, fratture da osteoporosi, miopatia da steroidi, osteonecrosi asettica), *oppure*
 - steroide a dose medio/elevata ($\geq 7,5$ mg/die eq. PDN), antimalarico (se non controindicato/non tollerato) e hanno controindicazione/intolleranza ad immunosoppressore.

*definita come una terapia stabile con antimalarico (se non controindicato/non tollerato), steroide (< 7,5 mg/die eq. PDN) ed immunosoppressore.

N03AX22 PERAMPANEL - os, A RR PHT, PT AIFA CARTACEO

INDICAZIONE TERAPEUTICHE: “è indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia.

È indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica.”

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.276 “SCHEDE DI VALUTAZIONE DEL FARMACO PERAMPANEL”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.313 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEL FARMACO PERAMPANEL”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha:

- rivalutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per perampanel nella indicazione come add-on nel trattamento dei pazienti (adolescenti a partire dai 12 anni di età ed adulti) con epilessia

focale. In particolare, sono stati valutati i dati di safety derivanti dallo studio di estensione 307 per cui attualmente risulta pubblicato in esteso il report finale;

- **valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la indicazione in add on nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica.**

In base alle prove disponibili in letteratura la CRF ritiene che il farmaco rappresenti una ulteriore opzione da utilizzarsi nell'ambito del trattamento di associazione con altri antiepilettici per i pazienti:

- a. affetti da epilessia con crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, refrattarie alla terapia di mantenimento con la associazione di almeno 2 antiepilettici (criteri di eleggibilità dei principali studi registrativi che hanno valutato efficacia e sicurezza del farmaco);**
- b. affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche, refrattarie al trattamento di mantenimento con almeno un altro antiepilettico (criteri di eleggibilità del principale studio registrativo che ha valutato efficacia e sicurezza del farmaco).**

In assenza di confronti diretti con altri antiepilettici, la scelta dell'impiego di perampanel rispetto agli altri principi attivi disponibili dovrà tenere conto del profilo specifico degli eventi avversi di ciascuna molecola, delle caratteristiche del paziente e del/dei farmaci a cui perampanel verrà associato.

La Scheda di valutazione del perampanel (Documento PTR n. 276*) viene aggiornata di conseguenza.

La prescrizione di perampanel da parte degli specialisti neurologi, neuropsichiatri e pediatri con competenza nel trattamento dell'epilessia dovrà avvenire mediante il Piano terapeutico regionale cartaceo, elaborato a partire dal template AIFA (Doc PTR N.313* "Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione del farmaco perampanel"). La erogazione è riservata alla Distribuzione diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

a. trattamento aggiuntivo delle crisi parziali (rivalutazione della indicazione terapeutica)

Perampanel per l'uso nel "trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia" era stato valutato nella riunione della CRF del 21 gennaio 2016. In tale occasione la CRF aveva ritenuto di non inserire il farmaco in PTR ma di prevedere la valutazione caso per caso delle richieste di impiego da parte delle Commissioni locali (CF AV o NOP) competenti, con le seguenti considerazioni: *"l'uso di perampanel si configura come una ulteriore opzione terapeutica in pazienti selezionati che non hanno risposto alla terapia con l'associazione di almeno due antiepilettici in add-on disponibili in PTR e che presentano le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi. Poiché tale casistica si ritiene numericamente esigua e mai a carattere di urgenza e il profilo di sicurezza del farmaco non appare conclusivo, la CRF ritiene che perampanel possa essere richiesto caso per caso mediante una specifica relazione clinica da sottoporre alle CF di AV/NOP di riferimento. Al fine di assicurarne il monitoraggio, l'erogazione del farmaco autorizzato dovrà avvenire attraverso la distribuzione diretta."*

In particolare, per quanto riguarda gli eventi avversi, erano emersi negli studi registrativi casi di aggressività nei confronti di terzi, evento non segnalato per altri antiepilettici. Inoltre, il farmaco si era associato, analogamente ad altri antiepilettici, a casi di prolungamento del tratto QTc dell'ECG e nel dossier registrativo era riportato che in uno studio di estensione in aperto, di cui erano disponibili i dati a 4 anni, si era osservato un aumento del numero di eventi cardiovascolari (+10,1%) per le dosi tra 8 mg/die e 12 mg/die, tra cui blocco AV di I grado, palpitazioni, fibrillazione atriale e disturbi della conduzione, non osservato negli studi di fase III e, secondo quanto riportato nel dossier stesso, ciò poteva dipendere dalla durata maggiore dell'esposizione al farmaco.

Pertanto, la CRF aveva ritenuto di adottare un atteggiamento prudentiale nell'attesa che si chiarisse meglio il profilo di sicurezza di perampanel.

In base all'analisi dei flussi amministrativi dal 2016 ad oggi, perampanel è stato comunque prescritto in tutte le Province della regione ai pazienti che secondo i clinici necessitavano di trattamento con il farmaco. Attualmente, la pubblicazione del report completo relativo allo studio 307, studio di estensione in cui sono stati arruolati i pazienti provenienti dai tre studi registrativi di fase 3 che hanno proseguito il trattamento con perampanel per almeno 4 anni non ha confermato i dubbi sulla sicurezza cardiovascolare del farmaco riportati nel dossier registrativo. Infatti, i principali eventi avversi hanno riguardato il SNC (es. vertigini, sonnolenza, cefalea, irritabilità) mentre non vi sono state segnalazioni di prolungamento del QTc o di

aritmie. Gli eventi avversi hanno condotto alla interruzione del trattamento in una quota inferiore al 10% dei pazienti (dal 7,7% dei pazienti il 1° anno della estensione all'1,3% nel 4° anno).

Per le motivazioni sopra riportate, la CRF ha ritenuto di inserire in PTR perampanel, per l'uso in add on nel trattamento della epilessia focale nei pazienti che presentano le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi registrativi, ovvero pazienti con epilessia refrattaria, che presentano crisi ricorrenti nonostante il trattamento di mantenimento con almeno 2 antiepilettici.

b. trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica (valutazione della nuova indicazione terapeutica)

La registrazione di perampanel per questa indicazione si è basata principalmente sui risultati di un RCT di fase III in cui il farmaco si è confrontato con placebo in add on alla terapia stabile con 1-3 antiepilettici (1/3 circa dei pazienti arruolati assumeva 1 antiepilettico ed il 46% circa 2 antiepilettici) in 164 pazienti con età pari ad almeno 12 anni (media 28,4 anni) con diagnosi di crisi tonico cloniche generalizzate primarie (PGTC) [secondo i criteri ILAE 1981] ed epilessia generalizzata idiopatica [criteri ILAE 1989], con almeno 3 crisi tonico-cloniche generalizzate primarie al baseline [frequenza mediana degli episodi: 2,5 (da 1,0 a 11,7) in 28 giorni nel braccio placebo e 2,6 (da 1,4 a 18,5) in 28 giorni nel braccio perampanel]. Lo studio è durato 17 settimane di cui 4 di titolazione e 13 di mantenimento. Era previsto l'arruolamento dei pazienti nello studio di estensione (attualmente in corso) o per i pazienti che non vi entravano un follow-up di 4 settimane. L'esito primario ai fini della registrazione EMA era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano una riduzione delle crisi tonico cloniche vs baseline $\geq 50\%$; la variazione percentuale della frequenza delle crisi tonico cloniche (in un periodo di 28 giorni) vs baseline è stata valutata come esito secondario (primario di efficacia per la registrazione FDA).

Principali risultati:

percentuale di pazienti che avevano una riduzione delle crisi tonico-cloniche vs baseline $\geq 50\%$: il 64,2% dei pazienti del braccio perampanel ed il 39,5% dei pazienti del braccio placebo ha avuto un dimezzamento della frequenza delle crisi tonico-cloniche rispetto al baseline; tale differenza era statisticamente significativa secondo quanto riportato nel report dello studio.

variazione percentuale della frequenza delle crisi tonico-cloniche (in un periodo di 28 giorni) vs baseline: la frequenza mediana delle crisi tonico-cloniche si è ridotta nel braccio perampanel del 76,5%, e nel braccio placebo del 38,4%, con una differenza percentuale tra i bracci a favore di perampanel di -30,8% [95% CI da -45,5% a -15,2%], dato statisticamente significativo. Il numero mediano di crisi è passato da 2,6 crisi in 28 giorni (range: 1,4-18,5) a 0,7 (range: 0,0-22,8) nel braccio perampanel e da 2,5 crisi in 28 giorni (range: 1,0-11,7) a 1,6 (range: 0,0-39,1) nel braccio placebo.

I principali eventi avversi osservati sono stati quelli attesi per il farmaco (in particolare, vertigini: 32% dei pazienti nel braccio perampanel e 6% nel braccio placebo; spossatezza: 15% dei pazienti nel braccio perampanel e 6% nel braccio placebo; sonnolenza: 11% dei pazienti nel braccio perampanel e 4% nel braccio placebo; irritabilità: 11% dei pazienti nel braccio perampanel e 2% nel braccio placebo).