

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 17218 del 25/10/2018 BOLOGNA

Proposta: DPG/2018/17865 del 25/10/2018

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO SETTEMBRE 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.ii.;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 2416 del 29 dicembre 2008 relativa agli "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., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 468 del 10 aprile 2017 relativa al "Sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";
- le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 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 deliberazione di Giunta regionale n. 468/2017;
- le deliberazioni della 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. 1681 del 17 ottobre 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016, n. 3 dell'11 gennaio 2017 n. 1059 del 3 luglio 2018 relative all'organizzazione dell'Ente Regione e alle competenze delle Direzioni Generali e dei dirigenti;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- 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.;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 93 del 29 gennaio 2018 di "Approvazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione. Aggiornamento 2018-2020";

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°14483 del 11/09/2018, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 12 luglio 2018;
- che il 13 settembre 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 duecentocinquantuno 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 duecentocinquantuno 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 13 SETTEMBRE 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.230 "PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI INIBITORI DPP-4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 2".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF prende atto che con G.U. 184 del 9 agosto 2018 l'AIFA ha pubblicato un nuovo PT per i farmaci GLP-1 analoghi.

E' prevista la prescrizione dei farmaci GLP1 analoghi in associazione duplice o triplice ad altri ipoglicemizzanti o insulina basale (opzioni previste dal Piano a seconda del principio attivo; l'utilizzo in associazione a regimi insulinici multi-iniettivi non è rimborsato), alle seguenti condizioni:

- pazienti senza pregresso evento CV, ultimo valore di HbA1c $\geq 7\%$ (53 mmol/mol);
- pazienti con pregresso evento CV o ad alto rischio CV (carte rischio CUORE), prescrizione non vincolata dai valori di HbA1c;

con un rischio aumentato di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.

La redazione del PT è prevista dalle strutture diabetologiche individuate dalle Regioni, con una validità temporale fino a 12 mesi; durante tale periodo la continuità di prescrizione può quindi essere affidata al MMG. La CRF decide di recepire il nuovo PT AIFA per i GLP-1 analoghi e di conservare il PT regionale derivato dal precedente esclusivamente per i DPP-4 inibitori, in attesa che AIFA si pronunci rispetto a questa classe di farmaci e aggiorna di conseguenza il Doc PTR n. 230* "Piano terapeutico per la prescrizione di inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2".

L01XC03 TRASTUZUMAB BIOSIMILARE (HERZUMA®, KANJINTI®, ONTRUZANT®) – ev, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista oncologo).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile).
- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.
- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.
- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con trastuzumab adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm.

Deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.

in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico (MGC) i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento dei tre biosimilari del trastuzumab in PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Herzuma[®], Kanjinti[®] e Ontruzant[®] sono i tre biosimilari del trastuzumab (Herceptin[®]) in formulazione endovenosa, approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC).

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2), iperespresso nel 20%-30% dei tumori mammari primari.

L'autorizzazione EMA, come per ogni prodotto biosimilare, è avvenuta dopo la valutazione della qualità, dell'efficacia e della sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti (Guideline on similar biological medicinal products" (CHMP/437/04. 30 Ottobre 2005); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014) e in accordo alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali, attraverso l'esercizio di comparabilità.

Le indicazioni registrate delle tre specialità medicinali Herzuma[®], Kanjinti[®] e Ontruzant[®] sono:

- carcinoma mammario in fase iniziale;
- carcinoma mammario metastatico;
- carcinoma gastrico metastatico.

La biosimilarità è stata richiesta per la stessa forma farmaceutica, composizione e dosaggio e via di somministrazione di Herceptin[®] 150 mg - polvere per concentrato per soluzione infusione e.v.

Il processo di valutazione della biosimilarità da parte di EMA avviene attraverso l'esercizio di comparabilità, un rigoroso processo a tre step che valuta qualità efficacia e sicurezza dei prodotti in domanda. I tre step riguardano le valutazioni su:

1. caratterizzazione strutturale e funzionale della molecola;
2. farmacocinetica e farmacodinamica non clinica;
3. comparabilità clinica in termini di farmacocinetica/farmacodinamica, efficacia e sicurezza.

L'esercizio di comparabilità condotto da EMA rispetto all'originator ha riportato i seguenti risultati.

In termini di caratterizzazione strutturale e funzionale della molecola e di farmacocinetica e farmacodinamica non clinica, Herzuma[®] e Ontruzant[®] sono stati confrontati rispetto al trastuzumab originator prodotto in EU (Herceptin[®]) e a quello prodotto in USA; in particolare sono state valutate la qualità della molecola, l'attività biologica, gli eccipienti, la formulazione e la stabilità. Tali aspetti sono stati valutati per Kanjinti[®] solo rispetto al trastuzumab prodotto in EU (Herceptin[®]). Tutti i tre biosimilari sono stati giudicati sovrapponibili all'originator rispetto a tali parametri.

Riguardo alle valutazioni di efficacia e sicurezza non cliniche, i risultati di farmacocinetica e farmacodinamica hanno mostrato che i parametri studiati per la farmacodinamica (PD) (affinità di legame, attività apoptotica, etc.) e per la farmacocinetica (PK) (AUC_{0-inf} e C_{max}) si sono attestati, per tutti i tre biosimilari nei range di equivalenza predefiniti.

Per quanto riguarda gli studi di sicurezza ed efficacia clinica, sono stati condotti:

- per Herzuma[®] tre RCT: uno di fase III e due di fase I;
- per Kanjinti[®] due RCT: uno di fase III e uno di fase I;
- per Ontruzant[®] due RCT: uno di fase III e uno di fase I.

Herzuma[®] (CT-P6)

Lo studio di fase I, di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) clinica, è uno studio randomizzato, a due bracci paralleli, a dose singola (6 mg/kg ev in 90 min), che ha confrontato il biosimilare CT-P6 Herzuma[®] vs US-Herceptin[®]. Sono stati randomizzati (1:1) 75 volontari sani, maschi, a ricevere CT-P6- Herzuma[®] vs US-Herceptin[®] e seguiti per le 96 ore successive nel centro di studio, successivamente fino a 10 settimane dall'infusione per valutare parametri di farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità dei due prodotti. I parametri di PK (AUC e C_{max}) di CT-P6 Herzuma[®] e US-Herceptin[®] sono risultati paragonabili con un rapporto tra le medie geometriche di AUC_{inf} di 99,05% (90%CI: 93,00-105,51) all'interno dei margini di

equivalenza definiti a priori. Così come per AUC_{last} e C_{max} . Anche in termini di sicurezza il biosimilare è risultato sovrapponibile al prodotto di riferimento, nessun soggetto ha sviluppato anticorpi antifarmaco.

Studio di fase III

Lo studio di efficacia e sicurezza clinica è uno studio randomizzato (1:1), di fase III, in doppio cieco, che ha valutato l'**equivalenza** di CT-P6 (Herzuma®) rispetto a US-Herceptin **su efficacia, sicurezza e PK**. La prima fase dello studio era caratterizzata dalla valutazione dell'efficacia nel setting neoadiuvante (8 cicli), la seconda fase da una valutazione nel setting adiuvante (10 cicli).

La randomizzazione era stratificata per "Stadio di malattia" (I o II vs IIIa), "status recettoriale ormonale Er e Pgr" (positivo vs negativo) e per "regione geografica" (Europa-Medio Oriente-Africa vs America vs Asia).

Lo studio ha incluso 549 pazienti con adenocarcinoma della mammella, stadio I-IIIa, HER2+, operabile, non precedentemente trattato, con almeno una lesione misurabile, Performance status ECOG: 0-1, frazione di eiezione ventricolare sinistra normale, adeguata funzionalità midollare, epatica e renale.

Le pazienti erano randomizzate a ricevere, in fase neoadiuvante, **Trastuzumab biosimilare** e.v. (CT-P6-Herzuma®) oppure **US-Herceptin®** alla dose di 8 mg/kg (dose di carico) al gg 1 del ciclo 1, seguito da 6 mg/kg al gg 1 dei cicli 2-8, per entrambi i bracci trastuzumab era associato ad un taxano (docetaxel 75 mg/m²) al gg 1 del ciclo per le settimane da 1 a 4, successivamente in associazione allo schema FEC (Fluorouracile/epirubicina/ciclofosfamide) al gg 1 del ciclo per le settimane da 5 a 8.

L'esito primario dello studio era la risposta patologica completa, pCR al tempo dell'intervento chirurgico (fine della terapia neoadiuvante) definita come assenza di cellule tumorali nella mammella e nei linfonodi ascellari (ypT0; ypN0). **Margine di equivalenza accettato per la risk difference (RD) della pCR: $\pm 15\%$** . Esiti secondari erano: tasso di risposta obiettiva (ORR); Sopravvivenza libera da progressione (PFS); Overall Survival (OS), sicurezza e immunogenicità. Esiti di PK e PD. L'analisi degli esiti: Disease free survival (DFS), PFS e OS era previsto alla fine dei 3 anni di follow-up (dati attualmente non disponibili).

La durata complessiva del trattamento era di 18 cicli (8 cicli di neoadiuvante +10 adiuvante); Follow-up previsto di 3 anni.

Risultati di efficacia

L'analisi, per protocol, dell'esito primario ha dimostrato l'equivalenza tra i due prodotti, la risposta patologica completa è stata rispettivamente per CT-P6-Herzuma® e US-Herceptin del 46.8% e del 50.4%, con una differenza di rischio del **-4%** per il biosimilare [RD: -0,04 (95%CI: -0,12; 0,05)], la differenza osservata rientra nei margini prefissati di equivalenza per la risk difference: $\pm 15\%$ (95%CI: -0,15;0,15). L'equivalenza fra i due prodotti è dimostrata anche in termini di rapporto tra i rischi della risposta patologica [RR: 0,93 [95%CI: 0,78-1,11], risultati entro i margini prefissati di equivalenza 95%CI: 0,74-1,35. L'analisi Intention to treat (ITT) conferma i risultati ottenuti con quella per protocol sia sulla RD che sul RR della pCR.

Esito primario: RD pCR bios. – pCR Orig

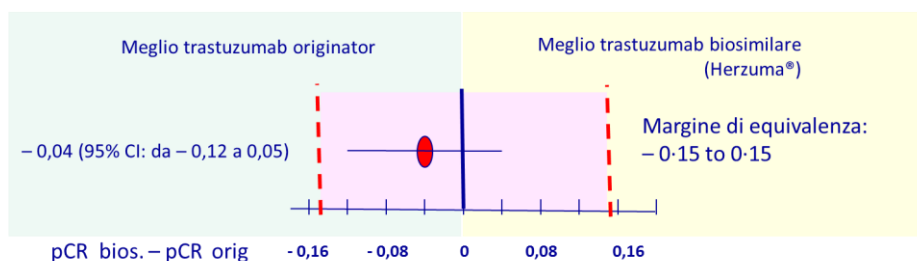


Figura 1: rappresentazione grafica pCR analisi – Studio di fase III Herzuma®

Rispetto alla **valutazione di PK e PD** non sono state rilevate differenze clinicamente significative fra i due prodotti rispetto ai parametri utilizzati: concentrazioni sieriche del farmaco per la PK (C_{max} 15 min dopo l'infusione EV per ogni dose; C_{trough} prima della dose successiva per i cicli 1-7 e alla fine del trattamento per il ciclo 8) e concentrazione sierica dell'antigene libero extracellulare di HER2 per la PD.

Risultati di sicurezza:

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, nello studio clinico, si sono osservati eventi avversi paragonabili, per incidenza, nei due bracci di trattamento (biosimilare e originator) e in linea con quelli già osservati per Herceptin® (principalmente reazioni al punto di infusione, disturbi cardiaci, neutropenia, infezioni).

In termini di immunogenicità, non sono state rilevate differenze, statisticamente e/o clinicamente significative, fra i due prodotti. La presenza di anticorpi anti-farmaco, nella fase neoadiuvante, ha riguardato 4 e 8 pazienti rispettivamente nel braccio biosimilare e originator. Nessuno di questi anticorpi è stato considerato neutralizzante, pertanto non in grado di impattare su efficacia e sicurezza del farmaco.

L'EMA conclude che la biosimilarità in termini di efficacia clinica è dimostrata fra le due specialità medicinali in tutte le indicazioni registrate del trastuzumab, consentendo l'estrapolazione dell'indicazione al tumore mammario metastatico e al carcinoma gastrico metastatico.

KANJINTI®:

Studio di Fase I di farmacocinetica e sicurezza:

Studio randomizzato, in singolo cieco, a tre bracci paralleli, a dose singola (6 mg/kg ev in 90 min), su volontari sani maschi, per valutare l'equivalenza farmacocinetica (PK), la sicurezza e l'immunogenicità di Kanjinti® vs US-Herceptin® e vs EU-Herceptin®.

Lo studio di fase I è stato condotto in 150 pazienti randomizzati in rapporto 1:1:1 e stratificati in base all'etnicità (giapponesi vs non giapponesi). Il giorno 1 veniva somministrata la dose di farmaco e i pazienti restavano ricoverati fino a 24h dopo per le valutazioni di PK e di sicurezza. Successivamente i pazienti sono stati seguiti dal giorno 3 al giorno 64 (fine dello studio).

E' stata dimostrata l'equivalenza farmacocinetica del biosimilare vs US-Herceptin® e vs EU-Herceptin® per gli esiti primari (*AUC inf*: area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity e *C Max*); l'IC al 90% del rapporto delle medie geometriche era compreso nei margini di equivalenza previsti da EMA e FDA (IC90%: 0,80-1,25).

Non si evidenziano criticità per quanto riguarda il profilo di sicurezza e l'immunogenicità.

LILAC Study: studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di equivalenza, per la valutazione di efficacia e sicurezza vs Herceptin® in pazienti con Ca mammella nel setting neoadiuvante.

Lo studio di fase III è stato condotto in 725 donne con Ca della mammella invasivo confermato istologicamente, HER2+, ECOG PS: 0-1, per le quali era stata pianificata una resezione chirurgica del tumore con svuotamento ascellare e chemioterapia neoadiuvante, malattia misurabile, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 55\%$, stato noto dei recettori per Er e Pgr.

Il disegno dello studio prevedeva:

- una fase di run in (4 cicli ->12 settimane) in cui le pazienti sono state sottoposte a chemioterapia a base di antracicline (epirubicina e ciclofosfamide),
- una fase neoadiuvante (4 cicli ->12 settimane) in cui le pazienti sono state randomizzate nei due bracci: Kanjinti® + paclitaxel o Herceptin® EU + paclitaxel,
- entro 3-7 settimane dall'ultima dose della fase neoadiuvante, le pazienti venivano sottoposte a intervento chirurgico,
- seguiva una fase adiuvante con trastuzumab in monoterapia fino ad un anno. Il gruppo di pazienti randomizzate, per la fase neoadiuvante, a ricevere il biosimilare continuava con lo stesso biosimilare, mentre il gruppo randomizzato a ricevere Herceptin® veniva suddiviso in due ulteriori gruppi di trattamento di pari numerosità: Kanjinti® o Herceptin®, introducendo lo switch.

L'esito primario di efficacia dello studio LILAC era valutare l'equivalenza del Kanjinti® vs Herceptin® in termini di differenza di rischio (RD) e rapporto di rischio (RR) della risposta patologica completa (pCR), definita come l'assenza di cellule tumorali invasive nel tessuto mammario e nei linfonodi ascellari indipendentemente dal carcinoma duttale in situ (**margini di equivalenza accettato per la RD della pCR: 90%CI: $\pm 13\%$, per la RR della pCR: 90%CI: 0,759-1,318**).


La valutazione del profilo di sicurezza e l'immunogenicità erano dichiarati, nello studio LILAC, esiti secondari.

Risultati di efficacia della fase neoadiuvante:

Nello studio è stato dichiarato che sarebbe stata condotta un'analisi a livello locale, ma anche una di livello centrale per ridurre la variabilità tra i patologi e garantire una maggiore concordanza nella lettura dei campioni.

La valutazione per protocol della pCR, esito primario, a livello locale ha mostrato una RD di 7,3 con IC90%: 1,2-13,4 e una RR di 1,188 con IC90%: 1,033-1,366. Da questa analisi, l'equivalenza tra il biosimilare e l'originator del trastuzumab non viene dimostrata perché sia per la RR sia per la RD vengono superati i limiti superiori dei margini di equivalenza (**RD: 90%CI: $\pm 13\%$, RR: 90%CI: 0,759-1,318**). Tuttavia, il risultato sembra essere comunque a favore del biosimilare perché sia la stima sia l'intervallo di confidenza cadono nel quadrante: «meglio trastuzumab biosimilare» (vedi fig.1).

La valutazione dell'esito primario condotta a livello centrale ha invece dimostrato l'equivalenza tra il Kanjinti® e l'Herceptin® con una RD di 5,8 (IC90%: -0,5;12) e una RR di 1,1452 (IC90%: 0,993-1,312).

Esito primario: RD della pCR = pCR bios. – pCR Orig 

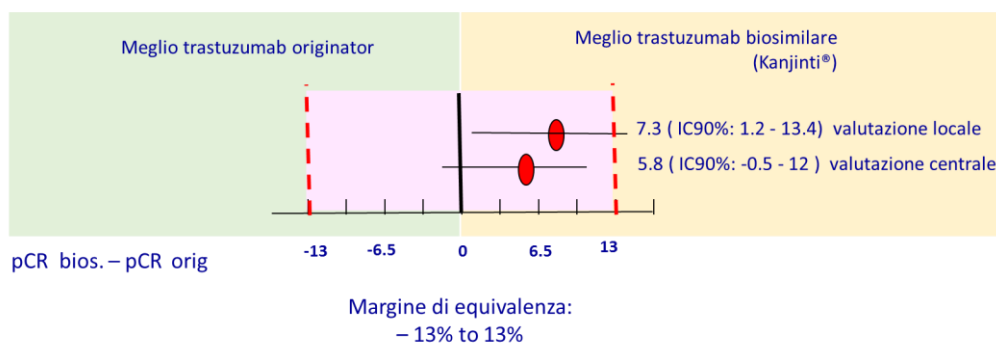


Figura 2: rappresentazione grafica pCR analisi – valutazione locale e centrale – Studio LILAC

Analisi post hoc, condotte sul campione valutato a livello locale, nelle quali sono stati considerati nuovi fattori di stratificazione (età, istologia del tumore e dimensione della neoplasia) oppure la relazione tra la citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC) e l'efficacia del trastuzumab (esclusi 71 pazienti con attività ADCC<65%), hanno dimostrato l'equivalenza tra Kanjinti e Herceptin anche per l'analisi locale.

Risultati di sicurezza della fase neoadiuvante:

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, lo studio LILAC ha mostrato eventi avversi in linea con quelli già osservati per Herceptin (principalmente reazioni al punto di infusione, neutropenia, infezioni).

I risultati, rispetto all'immunogenicità del trastuzumab, hanno mostrato che gli anticorpi antifarmaco (ADA) non impattano sull'efficacia e sulla sicurezza nella maggior parte dei pazienti; si tratta di anticorpi non neutralizzanti senza alcun significato clinico e per lo più transitori.

L'EMA conclude che la biosimilarità in termini di efficacia clinica è dimostrata fra le due specialità medicinali in tutte le indicazioni registrate del trastuzumab, consentendo l'estrapolazione dell'indicazione al tumore mammario metastatico e al carcinoma gastrico metastatico.

Si fa presente che 3 membri del CHMP dell'EMA non hanno condiviso il parere finale per Kanjinti, affermando che l'esclusione dei pazienti e l'introduzione di covariate nel modello di analisi primaria (fattori di stratificazione) rappresentano importanti inaccettabili bias.

ONTRUZANT®:

Studio di Fase I di farmacocinetica e sicurezza:

Studio randomizzato, in singolo cieco, a tre bracci paralleli, a dose singola (6 mg/kg ev in 90 min), su volontari maschi sani, per valutare l'equivalenza farmacocinetica (PK), la sicurezza e l'immunogenicità di Ontruzant® vs US-Herceptin® e vs EU-Herceptin®. Lo studio di fase I è stato condotto in 99 pazienti randomizzati in rapporto 1:1:1.

Nello studio, il rapporto medio geometrico dei minimi quadrati per gli esiti primari $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-last} e C_{max} , erano 0,971, 0,969 e 1,001, rispettivamente e tutti contenuti nel margine di equivalenza predefinito di 80%-125%.

Non si evidenziano criticità per quanto riguarda il profilo di sicurezza e l'immunogenicità.

Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, **di equivalenza**, per la **valutazione di sicurezza, efficacia, PK vs Herceptin** in pazienti con Ca mammella in neoadiuvante.

Lo studio di fase III è stato condotto in 875 pazienti donne con Ca mammario primario non metastatico, monolaterale da stadio II a III, incluso carcinoma mammario infiammatorio con: dimensioni del tumore ≥ 2 cm; adenocarcinoma invasivo primario confermato istologicamente, HER2+; ECOG PS:0-1, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 55\%$, stato noto dei recettori per Er e Pgr.

Il disegno dello studio prevedeva:

- una fase neoadiuvante (8 cicli) in cui le pazienti sono state randomizzate nei due bracci: Ontruzant[®] + taxano + FEC (Fluorouracile/epirubicina/ciclofosfamide) o Herceptin[®] EU + taxano + FEC (Fluorouracile/epirubicina/ciclofosfamide),
- intervento chirurgico,
- una fase adiuvante in cui le pazienti continuavano per 10 cicli con il trattamento della fase neoadiuvante: Kanjinti[®] o Herceptin[®].

L'obiettivo dello studio era di dimostrare l'equivalenza di Otruzant[®] vs Herceptin[®] in termini di differenza di rischio (RD) e rapporto di rischio (RR) della risposta patologica completa nel mammella (bpCR), definita come l'assenza di cellule tumorali invasive nel tessuto mammario (**margine di equivalenza accettato per la RD delle bpCR: IC95%: $\pm 13\%$, per il RR delle bpCR: IC95%: 0,785- 1,546).**

Il profilo di sicurezza e l'immunogenicità, l'ORR, l'OS, la sopravvivenza libera da eventi, la determinazione delle concentrazioni sieriche a valle della somministrazione (C_{trough}) ai cicli 1, 3, 5, 7 e 8 erano esiti secondari.

Risultati di efficacia della fase neoadiuvante:

La valutazione per protocol della bpCR, esito primario, ha mostrato una RD di 10,7 (IC95%: 4,13 to 17,26) e una RR di 1,259 (IC95%: da 1,085 a 1,460). Da questa analisi, l'equivalenza tra il biosimilare e l'originator del trastuzumab sembra non essere dimostrata per la RD perché viene superato il limite superiore del margine di equivalenza (**RD: 95%CI: $\pm 13\%$**). Tuttavia, la differenza sembra essere comunque a favore del biosimilare perché sia la stima puntuale sia l'intervallo di confidenza cadono nel quadrante: "meglio trastuzumab biosimilare" e il margine superiore dell'intervallo supera di 4 punti percentuali il margine di equivalenza, quasi a dimostrare una superiorità del biosimilare (vedi fig.2).

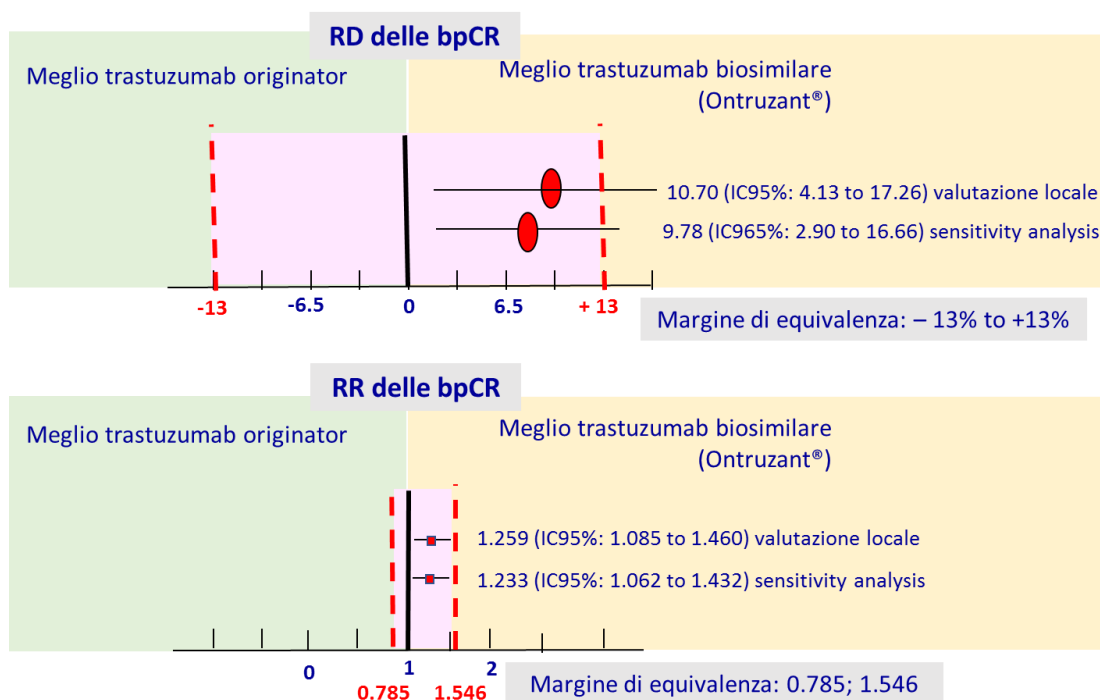


Figura 3: rappresentazione grafica bpCR - Studio fase III Ontruzant[®]

L'EMA sottolinea che differenze nell'attività della citotossicità anticorpo dipendente (ADCC) potrebbero aver contribuito alle piccole differenze osservate nell'efficacia di Ontruzant® rispetto all'Herceptin®.

Tuttavia, ritiene che la differenza rientri comunque nei margini di equivalenza e non abbia quindi rilevanza clinica, pertanto Ontruzant® non è considerato superiore a Herceptin® in termini di efficacia e l'equivalenza in termini di efficacia è considerata sufficientemente consolidata.

Le conclusioni dell'EMA non possono essere di superiorità per evitare che il farmaco venga definito biobetter e quindi debba essere ristudiato come nuovo principio attivo.

Risultati di sicurezza della fase neoadiuvante:

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, lo studio non ha evidenziato nuovi eventi avversi rispetto a quelli già osservati per Herceptin®.

I risultati, rispetto all'immunogenicità del trastuzumab, hanno mostrato che gli anticorpi antifarmaco (ADA) non impattano sull'efficacia e sulla sicurezza nella maggior parte dei pazienti; si tratta di anticorpi non neutralizzanti senza alcun significato clinico e per lo più transitori.

Risultati di farmacocinetica

Le concentrazioni sieriche a valle della somministrazione (C_{trough}) fino al Ciclo 8 mostrano un profilo simile tra i due trattamenti. La concentrazione target minima di 20 µg/ml stabilita per trastuzumab è stata raggiunta al ciclo 3 per entrambi i prodotti. Lo steady state sembra essere raggiunto al Ciclo 7.

Il rapporto medio geometrico dei minimi quadrati (GeoLSMean) della C_{trough} tra i due gruppi di trattamento al Ciclo 8 è stato del 110,343% con un IC90% 101,791-119,615, contenuto nel margine di equivalenza predefinito di [80%, 125%].

L'EMA conclude che la biosimilarità con Herceptin® in termini di efficacia clinica e sicurezza è dimostrata per Ontruzant® nelle pazienti con "Carcinoma della mammella in fase iniziale" e, dato che il meccanismo d'azione è condiviso tra le patologie oncologiche, l'indicazione di Ontruzant® per "Carcinoma mammario metastatico e Carcinoma gastrico metastatico" può essere estrapolata.

L01XE42 RIBOCICLIB – os, H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista oncologo, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in combinazione con un inibitore dell'aromatasi è indicato come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2)."

AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE DAL GRUPPO GREFO SUI TRATTAMENTI DISPONIBILI NELLA TERAPIA ORMONALE DEL TUMORE DELLA MAMMELLA, STADIO AVANZATO O METASTATICO, POSITIVO AI RECETTORI ORMONALI (RO) E NEGATIVO AL RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA EPIDERMICO UMANO 2 (HER2)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR ribociclib e approva le raccomandazioni elaborate dal Gruppo GReFO per i nuovi farmaci disponibili (palbociclib, già inserito in PTR e ribociclib) in prima linea ormonale metastatica del tumore della mammella, stadio avanzato/metastatico, con recettori ormonali positivi e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2).

Di seguito si riportano le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO sui trattamenti disponibili in prima linea di terapia ormonale metastatica. Si riportano, inoltre, le raccomandazioni precedentemente approvate dalla CRF per i trattamenti dopo una precedente ormonoterapia (palbociclib, everolimus+examestane).

1° linea di terapia ormonale per malattia metastatica*

- **Trattamento: palbociclib + inibitore dell'aromatasi**

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (RO) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, in prima linea di terapia* per la malattia metastatica, **palbociclib in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, deve** essere utilizzato”.

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

- **Trattamento: ribociclib + inibitore dell'aromatasi**

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (RO) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, in prima linea di terapia* per la malattia metastatica, **ribociclib in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, deve** essere utilizzato”.

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

**assenza di precedente ormonoterapia adiuvante (NSAI, tamoxifene, exemestane) oppure ripresa di malattia dopo più di 12 mesi dalla sospensione di una ormonoterapia adiuvante (NSAI, tamoxifene, exemestane)*

La raccomandazione relativa a palbociclib in prima linea di terapia sostituisce quella precedentemente formulata (positiva split).

Terapia per malattia metastatica dopo precedente terapia ormonale**

Di seguito si riportano le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO sui trattamenti disponibili dopo precedente ormonoterapia in presenza di malattia metastatica

- **Trattamento: palbociclib + fulvestrant**

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (RO) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, dopo precedente ormonoterapia, **palbociclib in associazione a fulvestrant, 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: everolimus + exemestane**

Raccomandazione:

“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (RO) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, dopo precedente ormonoterapia, **everolimus in associazione a exemestane, 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**

***dopo precedente ormonoterapia per la malattia metastatica (recidiva durante o entro 1 mese dalla fine di terapia con terapia endocrina (IA o TAM) nel setting avanzato) o recidiva entro 12 mesi da ormonoterapia adiuvante.*

Per gli altri trattamenti ormonali del tumore della mammella, inibitori dell'aromatasi, tamoxifene o fulvestrant in monoterapia non sono state formulate raccomandazioni formali, è stato espresso il parere

del panel.

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno

In via di definizione

L01XC17 NIVOLUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA per l'indicazione sotto riportata.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce l'estensione di indicazione di nivolumab in PTR (G.U. n.224 del 26-9-2018) e recepisce le raccomandazioni elaborate dal GReFO (approvate dalla CRF nella riunione del 3 maggio 2018), di seguito riportate relativamente all'uso di:

- nivolumab nel "trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin" e
- pembrolizumab "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV".

L'inserimento in PTR di questa estensione di indicazioni terapeutiche del pembrolizumab e delle relative raccomandazioni - di seguito riportate - diverrà effettivo appena sarà pubblicata in Gazzetta Ufficiale la determina relativa alla rimborsabilità e in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Trattamento: nivolumab (dopo trapianto e brentuximab)

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico, recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin, Nivolumab 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**

Trattamento: pembrolizumab (dopo trapianto e brentuximab)

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico, recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin, rispetto all'uso di Pembrolizumab il Panel è risultato sostanzialmente diviso fra la raccomandazione negativa debole (8 voti) e positiva debole (6 voti)."

Raccomandazione SPLIT tra positiva debole e negativa debole formulata sulla base di **evidenze di qualità molto bassa e rapporto benefici/rischi: incerto**

Trattamento: pembrolizumab (in pazienti ineleggibili a trapianto, dopo brentuximab)

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico, recidivato o refrattario, che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con brentuximab vedotin, Pembrolizumab 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.**

L04AA29 TOFACITINIB – os, H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (reumatologo, internista), Scheda AIFA cartacea

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.”

DECISIONE DELLA CRF

Nella riunione di febbraio 2018 la CRF aveva approvato l’aggiornamento delle raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici in reumatologia che definiscono il ruolo in terapia di baricitinib e tofacitinib rispetto alle alternative disponibili nel trattamento dell’artrite reumatoide dell’adulto.

Con G.U. n.182 del 07/08/2018 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di tofacitinib alle condizioni negoziate in AIFA: classe H RNRL su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista con Scheda AIFA cartacea, di conseguenza la CRF ne approva l’inserimento in PTR.

M05BX04 DENOSUMAB – sc, A PT PHT, RRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ortopedico, urologo e radioterapista)

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell’osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbidità.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per denosumab nella indicazione “trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell’osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbidità”. La Commissione ha osservato che seppur necessitino di conferma, i dati disponibili sembrano indicare un possibile beneficio sia in termini di riduzione della morbidità che di utilizzo di tecniche chirurgiche maggiormente conservative.

Pertanto, in considerazione della rarità della patologia e della assenza di alternative terapeutiche, ha espresso parere favorevole all’inserimento della estensione di indicazioni di denosumab in PTR.

La prescrizione specialistica avverrà mediante piano terapeutico cartaceo generico rilasciato dalle U.O. di oncologia; l’erogazione è limitata alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il tumore a cellule giganti dell’osso (GCTB) è una neoplasia rara (incidenza attesa: 1/1.000.000 per anno), che colpisce prevalentemente soggetti giovani (età media alla diagnosi: 33 anni). Le lesioni sono localizzate prevalentemente a livello di femore e tibia, ma possono colpire anche le vertebre, il sacro e le ossa lunghe degli arti superiori.

In generale viene considerata una neoplasia benigna poiché presenta bassa propensione a metastatizzare a distanza (1-4% dei casi, prevalentemente al polmone); tuttavia può essere fonte di morbidità clinicamente rilevante (dolore, compromissione della funzionalità, fragilità ossea).

Lo standard of care è rappresentato dalla resezione chirurgica, mediante curettage associato ad altre procedure locali (es. freezing + cemento) o completa (basso rischio di recidiva locale MA possibile compromissione funzionale per cui viene valutata caso per caso a seconda della localizzazione della neoplasia e di altri fattori). Il curettage è meno demolitivo ma si associa ad una incidenza elevata di recidiva locale (circa 50% dei casi) e a trasformazione verso la malignità nel 10% dei casi.

Ai fini della registrazione di denosumab per il trattamento del tumore osseo a cellule giganti, avvenuta mediante procedura centralizzata, il CHMP di EMA ha considerato due studi di fase II, in aperto, non comparativi in cui il farmaco è stato somministrato alla posologia di 120 mg per via s.c. ai giorni 0, 8 e 15 e, successivamente, ogni 4 settimane:

- Studio 20040215: ha arruolato 37 pazienti adulti con diagnosi di GCTB istologicamente confermata, di cui 13 con neoplasia primaria non resecabile e 18 con recidiva non resecabile. Era prevista la prosecuzione del follow up fino a progressione, resezione completa della lesione, ricorso al trattamento con IFN alfa-2a, calcitonina o bifosfonati o arruolamento nello studio 20062004. L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti responder, secondo criterio istologico/radiologico¹;
- Studio 20062004: ha arruolato a partire dal 2013 circa 500 pazienti con GCTB istologicamente confermato, suddivisi in 3 coorti:
 - o Coorte 1: costituita da circa 260 pazienti con malattia non resecabile;
 - o Coorte 2: circa 230 pazienti con malattia resecabile, ma con importante morbilità. In questa coorte la terapia con denosumab è proseguita fino a 6 mesi dall'intervento;
 - o Coorte 3: 12 pazienti provenienti dallo studio 20040215 che hanno proseguito il trattamento con denosumab.

In corso di registrazione sono stati valutati i risultati di una interim analysis dello studio, che si è da poco concluso (maggio 2018) e per cui si è in attesa della pubblicazione dei risultati complessivi. L'obiettivo primario dello studio 20062004 era quello di valutare la sicurezza a lungo termine della somministrazione di denosumab; tra gli esiti secondari sono stati valutati: il tempo alla progressione di malattia nella coorte 1 e la percentuale di pazienti non sottoposti a chirurgia nella coorte 2.

Principali risultati:

Studio 20040215: dei 35 pazienti arruolati 37 erano valutabili per l'efficacia, di cui 30 (86%) presentavano il criterio di risposta a 25 settimane, 20 il criterio istologico e 10 il criterio radiologico.

Studio 20062004: attualmente risultano pubblicati in esteso i risultati dell'analisi ad interim (Chawla et al 2013) pre-pianificata al momento in cui almeno 200 dei pazienti arruolati avessero completato almeno 6 mesi di trattamento con denosumab. Al momento dell'analisi risultavano arruolati e trattati 282 pazienti (170 nella coorte 1, 101 nella coorte 2 e 11 nella coorte 3).

Il follow up mediano nella coorte 1 è stato di 13 mesi; il 96% dei pazienti trattati (163/169) non ha mostrato progressione della malattia, sulla base del criterio istologico o radiografico. I 6 rimanenti hanno avuto progressione in un periodo variabile tra 85 e 498 giorni dall'inizio del trattamento (mediana del tempo alla progressione non raggiunta) ed un paziente è deceduto per complicanze polmonari considerate non correlate al trattamento. Il 28% dei pazienti ha osservato una riduzione del dolore; il 22% ed il 19%, rispettivamente, ha osservato un aumento della mobilità o della funzionalità.

Il follow up mediano nella coorte 2 è stato di 9,2 mesi; 74/100 pazienti valutabili (74%) non sono stati sottoposti a chirurgia mentre dei 26 pazienti sottoposti a chirurgia 16 sono stati sottoposti ad una procedura meno demolitiva rispetto a quella programmata. Il 50% dei pazienti ha osservato una riduzione del dolore; il 33% ed il 23%, rispettivamente, ha osservato un aumento della mobilità o della funzionalità.

Gli eventi avversi osservati sono stati quelli attesi per denosumab. In particolare, sono stati segnalati: 3 casi (1% dei pazienti) di osteonecrosi della mandibola e 15 casi (5%) di ipocalcemia.

¹ Response rate era rappresentato dalla percentuale di pazienti con:

- a) **Criterio istologico**: raddoppio dei corpi apoptotici o completa eliminazione delle cellule giganti se queste rappresentavano meno del 5% della massa neoplastica al baseline. Dopo la prima analisi ad interim dei risultati l'esito istologico è stato modificato nel modo seguente: eliminazione $\geq 90\%$ delle cellule giganti o completa eliminazione delle cellule giganti se rappresentavano meno del 5% della massa neoplastica al baseline, in modo da consentire una valutazione maggiormente adeguata dell'esito sul campione istologico da parte dei patologi
- b) **Criterio radiografico**: assenza di progressione radiografica (CT o RM) [definita come aumento volumetrico del 25% della lesione target, poi modificato in aumento del 20% nella dimensione maggiore della lesione target] vs baseline in caso di istologia non disponibile a 25 settimane (valutazione dello sperimentatore)

Nel dossier EMA sono stati considerati oltre ai dati sopra riportati anche i dati di una successiva analisi ad interim, condotta ad Agosto 2013, dopo che 508 pazienti avevano completato almeno 6 mesi di trattamento.

Nella coorte 1 (pazienti con GCTB non operabile), 34/258 pazienti trattati per almeno 6 mesi sono risultati eleggibili per la chirurgia; in 21 pazienti si è osservata progressione di malattia, mentre nei rimanenti la malattia è risultata stabilizzata.

Nella coorte 2 (pazienti operabili, ma con conseguente grave morbilità), 109/225 pazienti trattati per almeno 6 mesi non sono stati sottoposti a chirurgia e 84 sono stati sottoposti ad una resezione meno demolitiva rispetto a quella programmata al baseline. 26/225 pazienti sono, invece, stati sottoposti alla chirurgia originariamente pianificata.

Per quanto riguarda la sicurezza complessivamente sono stati segnalati 10 casi di osteonecrosi della mandibola; inoltre, nei pazienti trattati nell'ambito dello studio 20062004 sono stati segnalati 6 casi di trasformazione verso la malignità. Tre dei 6 pazienti erano stati sottoposti a radioterapia prima di essere trattati con denosumab.

EMA ha considerato i dati disponibili non sufficienti a definire il profilo di sicurezza di denosumab nel trattamento del GCTB ed ha chiesto uno studio di follow up a lungo termine dei pazienti trattati nell'ambito dello studio 20062004, i cui risultati sono attesi per il 2023.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.314 "SCHEMA DI VALUTAZIONE DEI FARMACI LURASIDONE E ZIPRASIDONE".

DECISIONE DELLA CRF

Nella riunione di luglio 2018 la CRF aveva inserito in PTR i farmaci lurasidone e ziprasidone; nella presente riunione ne approva la scheda di valutazione, Doc PTR n.314*.

I documenti PTR n. 230, n.314* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*