

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 19842 del 28/11/2018 BOLOGNA

**Proposta:** DPG/2018/20701 del 28/11/2018

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO OTTOBRE 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°17218 del 25/10/2018, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 13 settembre 2018;
- che il 18 ottobre 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 18 OTTOBRE 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**
**A10AB05 INSULINA ASPART (FIASP®) – sc, A RR**
**INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "Trattamento del diabete mellito in adulti."**
**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver esaminato le prove di efficacia disponibili, decide di inserire in PTR l'insulina aspart Fiasp® con le stesse modalità distributive previste a livello aziendale per le altre insuline ad azione rapida.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Fiasp® è una formulazione di insulina ad azione rapida che è stata autorizzata con procedura centralizzata ed è indicata nel trattamento del diabete mellito negli adulti. Fiasp® è un'insulina prandiale da somministrare per via sottocutanea fino a 2 minuti prima dell'inizio del pasto, con la possibilità di somministrazione fino a 20 minuti dopo l'inizio del pasto. Fiasp® contiene due eccipienti addizionali: nicotinamide (vitamina B3) e L-arginina idrocloruro (un aminoacido). L'aggiunta di nicotinamide determina un assorbimento iniziale più rapido dell'insulina rispetto all'insulina aspart tradizionale, mentre l'aggiunta di L-arginina dovrebbe stabilizzare la formulazione di Fiasp®.

Il programma di studi registrativi ha previsto:

- 9 studi su farmacocinetica e farmacodinamica (8 studi in pz con DM1 e 1 in volontari sani);
- 2 RCT su CSII (insulina in infusione continua sc) nel DM 1;
- studio ONSET 1 - RCT a 26 sett. nel DM1 con estensione a 52 settimane;
- studio ONSET 2 - RCT a 26 sett. nel DM2;
- studio ONSET 3 - RCT (Fiasp® + Basal vs Basal) + Metformina, a 18 settimane in aperto nel DM2.

Per quanto riguarda gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica, è stata pubblicata una analisi pooled sui risultati di 6 trials [Heise et al, 2017] che ha evidenziato una più rapida comparsa in circolo (circa 5 minuti) e un effetto di abbassamento precoce del glucosio plasmatico maggiore del 74% dei pazienti trattati con Fiasp® verso aspart. Anche la fine dell'effetto di abbassamento del glucosio si verificava 12-14 minuti prima rispetto all'insulina aspart tradizionale.

L'ONSET 1 è uno studio multicentrico, randomizzato con controllo attivo, in doppio cieco a gruppi paralleli, condotto su 1.143 pazienti con DM1 (al baseline: età 44,4 anni; BMI 26,7; durata diabete: 19,9 aa; HbA1c 7,6%). E' stata condotta un'analisi su tutti i pazienti (Full Analysis Set - FAS - pubblicata) e una analisi Per Protocol - PP - confermativa (riportata nell'EPAR). Nello studio iniziale, della durata di 26 settimane, erano previsti 3 bracci di trattamento (in aggiunta all'insulina determinir una/due volte/die):

- Insulina Fiasp® mealtime (0-2 minuti prima del pasto) su 381 pz.,
- Insulina Aspart mealtime (0-2 minuti prima del pasto) su 380 pz.
- Insulina Fiasp® postmeal (20 min dopo l'inizio del pasto) su 382 pz. Questo braccio in aperto era l'unico che non proseguiva nello studio di estensione di ulteriori 26 settimane.

Lo studio ha un disegno di non inferiorità (margine predefinito sulla differenza assoluta nella var. HbA1c: 0,4%) sull'esito primario rappresentato dalla variazione dal baseline di HbA1c dopo 26 settimane.

E' stata effettuata un'analisi statistica confermativa e, una volta dimostrata la non inferiorità sull'esito primario (step 1), si è proceduto a testare gli esiti secondari di conferma secondo un ordine gerarchico. Per lo step 2 (superiorità di Fiasp® rispetto agli incrementi della glicemia post prandiale (PPG) a 2 ore); lo step 3 (non inferiorità sulla variazione della HbA1c tra Fiasp® 20 min dopo il pasto e aspart a pranzo). L'analisi si è fermata allo step 4 perché la superiorità di Fiasp® nel numero di ipoglicemie gravi o confermate con BG (<3,1 mmol/L con/senza sintomi di ipoglicemia) non è stata dimostrata.

Per quanto riguarda la variazione media di PPG dal baseline, ad 1 ora la differenza tra Fiasp® postmeal e aspart mealtime era statisticamente significativa in favore di aspart, mentre a 2 ore e nelle ore successive tale differenza non era più statisticamente significativa. I risultati dello studio di estensione a 52 settimane confermano il profilo di sicurezza del farmaco.

L'ONSET 2 è uno studio multicentrico, randomizzato con controllo attivo, in doppio cieco, treat to target, condotto su 689 pazienti con DM 2 (al baseline: età 59,5 anni, BMI 31,2, diabete da 12,7 aa, HbA1c 7,9%) per una durata di 26 settimane. E' stata condotta una analisi FAS (pubblicata) e una analisi PP confermativa (riportata nell'EPAR). I due bracci di trattamento (in aggiunta alla terapia di base con insulina glargine e metformina) erano:

- Insulina Fiasp® mealtime (0-2 minuti prima del pasto): 345 pz.

- Insulina Aspart mealtime (0-2 minuti prima del pasto): 344 pz..

Lo studio ha un disegno di non inferiorità sull'esito primario valutato come variazione dal baseline di HbA1c (margine predefinito sulla differenza assoluta nella var. HbA1c: 0,4%) dopo 26 settimane.

E' stata effettuata una analisi statistica confermativa e, una volta dimostrata la non inferiorità sull'esito primario (step 1), si è proceduto a testare gli esiti secondari di conferma secondo un ordine gerarchico, fermandosi allo step 2, perché non è stata dimostrata la superiorità di Fiasp® rispetto agli incrementi PPG a 2 ore (meal test). Per quanto riguarda la sicurezza non si evidenziano differenze tra i gruppi nel dato complessivo, mentre per quanto riguarda gli eventi ipoglicemici gravi si sono verificati nel DM1 più frequentemente per Fiasp® nella prima ora dalla somministrazione, nel DM2 nella seconda ora.

L'ONSET 3 rappresenta un confronto tra due strategie terapeutiche (una contenente Fiasp®), non aggiunge quindi informazioni sulla valutazione dell'efficacia del trattamento.

La classe di rimborsabilità di insulina Fiasp® è A e il regime di fornitura è ricetta ripetibile; i costi al pubblico a carico SSN di Fiasp® e di insulina aspart sono sostanzialmente sovrapponibili (per il primo anno di negoziazione è previsto uno sconto del 5% in più per Fiasp®) così come i prezzi di cessione ospedaliera, anche se molto inferiori rispetto ai prezzi al pubblico, in quanto ad oggi non esiste il biosimilare dell'insulina Aspart. Sono stati analizzati i dati di spesa e consumo di tutte le insuline, sia per l'erogazione ospedaliera/diretta che per la erogazione sul territorio, per la Regione Emilia Romagna e per le singole realtà aziendali, negli ultimi due anni.

La modalità di distribuzione è prevalentemente ospedaliera e/o nell'ambito della presa in carico del paziente diabetico: questo garantisce una appropriatezza d'uso insieme ad un contenimento dei costi.

Sulla base di queste considerazioni, la CRF decide di inserire in PTR l'insulina aspart Fiasp® con le stesse modalità distributive previste a livello aziendale per le altre insuline ad azione rapida.

**D11AH05 DUPILUMAB – sc, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista dermatologo), INNOVATIVITA' TERAPEUTICA, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN: "trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato".**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco, inserisce in PTR dupilumab per l'indicazione rimborsata dal SSN limitatamente al "*trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato*", secondo i criteri previsti dal registro AIFA web based.

Per tale indicazione, AIFA ha riconosciuto a dupilumab il requisito di innovatività terapeutica.

Il farmaco è prescrivibile dalle Unità Operative di dermatologia individuate dalla Regione.

#### **MOTIVAZIONE DELLA CRF**

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria sistemica cronico recidivante immunomediata, caratterizzata da un'alterazione della componente lipidica della barriera cutanea e dalla penetrazione di antigeni esogeni che attivano un processo infiammatorio e una risposta immunologica sistemica. Si presenta con forte prurito, lesioni eczematose e spesso si associa a livelli di IgE elevati e a manifestazioni allergiche quali asma e rinite. La malattia è più frequente in età pediatrica e in circa il 7-10% dei pz le manifestazioni persistono in età adulta. In Italia sono pochi i dati di prevalenza stratificati per livello di gravità della malattia. La terapia di riferimento raccomandata dalla Consensus europea 2018 nel paziente adulto è rappresentata da steroidi topici di media potenza nella malattia ad attività lieve, da immunomodulatori topici come tacrolimus e pimecrolimus oppure da terapia UVA/UVB nella DA moderata

e, nelle forme gravi, da un trattamento sistemico con ciclosporina (CsA) o azatioprina; in alternativa a ciclosporina è descritto l'uso di micofenolato o di metotressato come utilizzo *off-label*. Tali terapie si associano sempre all'uso di unguenti emollienti e detergenti poco aggressivi. Nella fase acuta della malattia è raccomandato l'uso di steroidi sistemici per brevi periodi di tempo (Wollemberg A et al. J EADV 2018, 32, 850–878).

Dupilumab è il primo farmaco biologico registrato per il trattamento della DA ad attività moderata-grave. Si tratta di un anticorpo monoclonale da DNA ricombinante interamente umano che neutralizza il recettore per IL-4 e IL-13 inibendo il rilascio di citochine proinfiammatorie.

Gli studi randomizzati e controllati a supporto della registrazione centralizzata di dupilumab sono quattro.

I primi tre RCT hanno arruolato pazienti con DA ad attività moderata – grave [Eczema Area and Severity Index (EASI) >16, Investigator's Global Assessment (IGA) >3] non adeguatamente controllati da corticosteroidi topici (CST) di potenza medio-alta presentano le seguenti caratteristiche:

- **lo studio CHRONOS** della durata di 52 settimane ha valutato 740 paz. in trattamento con dupilumab (300 mg sc QW oppure Q2W) rispetto a placebo in aggiunta a CST (Blauvelt A et al. Lancet 2017;389: 2287–303);
- **gli studi SOLO 1** (n=671 paz.) e **SOLO 2** (n= 708 paz.), pubblicati in un unico report, hanno valutato per un periodo di 16 settimane il trattamento con **dupilumab in monoterapia** (300 mg sc QW oppure Q2W) rispetto a placebo (Simpson EL et al. N Engl J Med 2016;375: 2335-48).

Il quarto studio, della durata di 16 sett., ha arruolato 325 paz. con **DA grave** (EASI  $\geq 20$ , IGA  $\geq 3$  BSA  $\geq 10\%$ ) e **risposta inadeguata/intolleranza o controindicazione a ciclosporina** e valutato il trattamento con dupilumab 300 mg sc (QW o Q2W) + CST vs placebo + CST. (**studio LIBERTY AD CAFE'**, de Bruin-Weller M. British Journal of Dermatology 2018;178:1083–1101). Nello specifico l'esito primario dello studio alla 16° sett. era la % pazienti che ottenevano una riduzione del 75% dello score EASI (*Eczema Area and Severity Index*) dal *baseline*. L'EASI è un punteggio che valuta l'estensione della lesione in 4 sedi del corpo e la gravità della lesione nelle sue diverse forme (eritema, lichenificazione, ispessimento della cute ed escoriazioni). I principali esiti secondari valutati alla 16 sett. come variazione dal *baseline* erano i punteggi: EASI, SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) e una riduzione della media settimanale del picco di prurito giornaliero valutato con lo score NRS (*Numerical rating scale*)  $\geq 4$ .

#### **Principali risultati (studio LIBERTY AD CAFE')**

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani (età mediana 38 aa), maschi (62%) con la malattia da almeno 28 aa (mediana 30 aa), il 56% aveva una rinite allergica, il 44% una congiuntivite e il 41 l'asma.

L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era pari 31,5 (mediana), l'IGA mediana uguale a 3 (dove uno score IGA=4 descrive una malattia grave) e un'area della superficie corporea coinvolta (BSA) compresa fra il 55% e il 58%. Circa il 65% dei paz. aveva fatto uso di CsA e tale trattamento era stato abbandonato per: risposta inadeguata nel 54% dei casi e per effetti collaterali nel 53% dei paz. Il 38% dei paz. non utilizzava CsA per le seguenti motivazioni: controindicata (55%), utilizzo concomitante di farmaci non compatibili (41%) e aumento del rischio di danno renale o epatico (12%).

Alla 16° sett. la riduzione del 75% dell'EASI (esito 1°) è stata ottenuta nel 63% dei paz trattati con dupilumab 300 mg ogni 2 sett. + CST, nel 59% dei paz trattati ogni settimana e nel 30% dei paz del gruppo placebo e tale risultato ha raggiunto la significatività statistica. L'effetto del farmaco era visibile a partire dalla seconda sett. di trattamento. Riguardo agli esiti secondari, dupilumab + CST ha migliorato significativamente tutti gli score valutati (SCORAD, IGA e BSA); in particolare il 46% dei pazienti trattati con dupilumab ogni 2 sett e il 40,4% dei paz con somm. settimanale ha ottenuto una riduzione del prurito  $\geq 4$  punti dal basale secondo lo score NRS, rispetto al 14,3% dei paz del gruppo di controllo; il sottogruppo di pazienti precedentemente trattato con CsA ha raggiunto un EASI75 nel 58% dei paz. trattati ogni 2 sett, nel 56,5% in quelli trattati ogni settimana rispetto al 26,4% del placebo.

Negli studi CHRONOS e SOLO la riduzione del 75% dell'EASI osservata alla 16° sett. (esito 1°) si è dimostrata coerente a quella ottenuta nello studio CAFE' e tale risultato si è mantenuto fino alla 52° settimana di follow-up. Lo schema di somministrazione settimanale non ha dimostrato un beneficio aggiuntivo e per questo motivo EMA ha autorizzato dupilumab 300 mg sc ogni 2 sett. con una dose di carico iniziale di 600 mg.

**Sicurezza**

Sulla base dei dati presentati EMA ha riconosciuto a dupilumab un profilo di sicurezza accettabile.

I principali eventi avversi correlati a questo farmaco sono stati: reazioni al sito di iniezione, (molto comuni  $\geq 1/10$ ), congiuntivite allergica, blefarite, prurito oculare, cefalea, herpes orale ed eosinofilia transitoria (comuni  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). A seguito della somministrazione di dupilumab sono stati riportati casi molto rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero. Gli eventi avversi gravi sono stati dall'1 al 4% e meno dell'1% ha richiesto la sospensione. Nel 5-6% dei pazienti sono stati osservati anticorpi anti-dupilumab ma non è stata osservata alcuna differenza di efficacia in base alla presenza o assenza di questi anticorpi.

Sulla base dei risultati ottenuti nello studio LIBERTY AD CAFE' AIFA ha riconosciuto a dupilumab il requisito di innovatività terapeutica e concesso la rimborsabilità del farmaco in considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze alta.

**J06BB21 BEZLOTOXUMAB – ev, H OSP, Scheda AIFA cartacea.**

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato per la prevenzione della recidiva dell’infezione da *Clostridium difficile* (CDI) negli adulti ad alto rischio di recidiva di CDI”.**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco, inserisce in PTR bezlotoxumab con Scheda AIFA cartacea nei “pazienti con diagnosi microbiologica di recidiva, definita come un periodo di benessere a distanza di almeno 8 settimane tra i singoli episodi, di CDI/CDAD (NAAT o GHD positivo e tossina A/B positiva) già in trattamento con terapia antibiotica, in presenza di almeno 1 tra le seguenti condizioni:

- Soggetti di età  $>65$  anni;
- Forma severa di CDI (Zar-score  $\geq 2$ )
- Soggetti immunocompromessi”

con prescrizione da parte di specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal CIO.

**MOTIVAZIONI DELLA CRF**

Bezlotoxumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che blocca l'azione della tossina B del *Clostridium difficile* e potenzialmente evita il danno associato all'infezione stessa. Il programma di sviluppo del farmaco (fase I e fase II) ha previsto una valutazione dell'efficacia e della sicurezza di due diversi anticorpi monoclonali:

- actoxumab che agisce direttamente nei confronti della tossina A del *C. Difficile*
- bezlotoxumab che agisce contro la tossina B del *C. Difficile* e la combinazione di entrambi (NB: la Ditta non ha presentato richiesta di commercializzazione né per actoxumab da solo, né per la combinazione di actoxumab e bezlotoxumab).

Gli RCT di fase III sono due, MODIFY I e II (n=2.580), i cui risultati sono stati presentati singolarmente e congiunti in una unica pubblicazione [Wilcox et al, 2017].

Gli studi erano randomizzati 1:1:1:1, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in 322 centri di 30 paesi dal novembre 2011 al maggio 2015, con la stratificazione dei risultati per antibiotici standard of care e stato di ospedalizzazione. L'analisi di efficacia era svolta sulla popolazione mITT (n=2.559), ovvero tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno un'infusione, test positivo fecale a *C. Difficile*, e hanno ricevuto la terapia antibiotica standard of care prima o entro un giorno dopo l'assunzione dell'anticorpo monoclonale. I 4 bracci di trattamento erano: actoxumab (n=232), bezlotoxumab (n=781), actoxumab+bezlotoxumab (n=773), placebo (773); era prevista una unica somministrazione di 10 mg/kg per ciascun farmaco, anche quando associato.

I criteri di inclusione prevedevano: pazienti adulti con infezione primaria o ricorrente da *Clostridium difficile* che hanno ricevuto antibiotici per os ritenuti lo standard of care (metronidazolo, vancomicina, o fidaxomicina scelti dai medici dello studio) per 10-14 giorni. I pazienti che ricevevano vancomicina orale o



fidaxomicina potevano ricevere anche metronidazolo ev. L'infezione da Clostridium difficile era identificata se presente diarrea ( $\geq 3$  scariche in 24 ore del tipo da 5 a 7 nella scala Bristol) con un test fecale positivo per la tossina del C. Difficile rilevato entro 7 giorni dall'infusione.

La popolazione mITT al baseline aveva le seguenti caratteristiche: in media 66 anni, 86% etnia bianca, 56% di sesso femminile. Erano in trattamento con antibiotici standard of care (SOC): metronidazolo (46,7%), vancomicina (47,7%), fidaxomicina (3,6%), il 62,4% avevano culture positive; il 21,5% erano immunocompromessi; il 27,5% avevano avuto uno o più precedenti episodi di infezioni da Clostridium difficile nei 6 mesi precedenti; il 14,2% invece  $\geq 2$  precedenti episodi in ogni momento; il 16,4% avevano un'infezione grave da C. difficile.

L'esito primario dello studio era la percentuale di pazienti con una recidiva di infezione da C. difficile (definiti come un nuovo episodio di infezione dopo una iniziale guarigione clinica dall'episodio al baseline durante le 12 settimane di follow up nella pop mITT).

L'esito secondario era la percentuale di recidiva nei pazienti che hanno risposto; guarigione totale o tasso di guarigione sostenuta (iniziale guarigione e nessun episodio successivo nelle 12 settimane dopo). Sono state effettuate anche analisi secondarie, tra cui il tasso di recidiva delle infezioni da CDI:

- nel sottogruppo della pop mITT che avevano una iniziale guarigione clinica,
- nel sottogruppo pre-specificato di partecipanti con fattori di rischio di recidiva di infezione da C. Difficile o per eventi avversi correlati all'infezione:  $\geq 65$  aa, storia di infezioni da CDI, immunocompromessi, infezioni gravi da C difficile (*definiti con uno Zar score  $\geq 2$  - l'intervallo va da 1 a 8, con alti valori per le infezioni più gravi*) e infezioni con ceppi associati a risultati scarsi (ceppi 027, 078 o 244).

La durata dello studio era di 12 settimane e hanno terminato lo studio 2.174 pazienti.

Lo studio MODIFY I ha un disegno adattativo per il quale uno od entrambi i gruppi di trattamento con anticorpo monoclonale da solo (actoxumab e/o bezlotoxumab) potevano essere interrotti, basandosi sui risultati dell'analisi ad interim, se c'era una differenza significativa nella riduzione di recidiva da CDI quando confrontati con actoxumab + bezlotoxumab. Lo studio MODIFY II non aveva una analisi ad interim; tuttavia un adattamento era permesso se il braccio da solo di bezlotoxumab si interrompeva in MODIFY I sulla base delle raccomandazioni del eDMC al tempo dell'interim analisi.

MODIFY II era identico a MODIFY I nel disegno e nella conduzione con le seguenti 3 maggiori eccezioni:

- MODIFY II conteneva 3 gruppi di trattamento (bezlotoxumab, actoxumab+bezlotoxumab e placebo);
- non era pianificata un'interim analisi per MODIFY II;
- MODIFY II aveva un follow up di estensione di 9 mesi condotto in un sottogruppo di soggetti con recidiva di CDI nei 12 mesi successivi.

L'analisi ad interim prevista dal protocollo ha incluso 632 pazienti nella pop mITT (39,5% dei 1600 pianificati). Il tasso di recidiva di infezioni è stato significativamente più elevato nel gruppo actoxumab rispetto a actoxumab+bezlotoxumab, e si sono verificate più morti ed eventi avversi gravi nel gruppo actoxumab rispetto al placebo, di conseguenza l'arruolamento nel gruppo actoxumab è stato interrotto.

In entrambi gli studi, la percentuale di partecipanti nella popolazione mITT che aveva una recidiva di infezione era significativamente più basso nel gruppo bezlotoxumab rispetto al placebo (Modify I: 17% vs. 28%, Diff. Aggiustata: -10,1 %, [IC 95% da -15,9 a -4,3]; Modify II: 16% vs. 26%; Diff. Aggiustata: -9,9%, [IC 95% da -15,5 a -4,3] ed era significativamente più bassa nel gruppo actoxumab+bezlotoxumab verso placebo (Modify I: 16% vs 28%, diff. Aggiustata: -11,6%, [IC 95% da -17,4 a -5,9], Modify II: 15% vs 26%, diff. Aggiustata: -10,7%, [IC 95% da -16,4 a -5,1]).

Per quanto riguarda l'esito esplorativo (iniziale guarigione clinica definita come nessun episodio di diarrea per 2 giorni consecutivi dopo il completamento della terapia standard antibiotica somministrata per  $\leq 16$  giorni) non si evidenzia alcun effetto sulla guarigione clinica indotta dagli antibiotici. Inoltre riguardo alla distribuzione del tempo alla recidiva di infezione secondo il gruppo di studio, la maggior parte delle recidive (71%) si verificavano nelle 4 settimane dopo l'infusione del farmaco.

Per quanto riguarda l'esito secondario, guarigione totale o tasso di guarigione sostenuta -iniziale guarigione e nessun episodio successivo nelle 12 settimane dopo- la percentuale di pazienti con guarigione sostenuta

era numericamente superiore per bezlotoxumab rispetto agli altri bracci di studio, sia negli studi singoli che nell'analisi congiunta dei risultati.

Per quanto riguarda infine le analisi secondarie, in sottogruppi ad alto rischio di recidive di infezioni o esiti avversi da C. Difficile, il tasso di recidive era più basso nel gruppo bezlotoxumab e nel gruppo actoxumab+bezlotoxumab rispetto al placebo, sia nell'analisi combinata dei dati che negli studi singoli.

Gli effetti osservati sul tasso di recidive di infezione erano simili per bezlotoxumab e bezlotoxumab+actoxumab in tutti i sottogruppi, eccetto i partecipanti con infezioni causate da ceppi 027-0,78-244 di C. Difficile.

Il tasso di eventi avversi era simile tra i gruppi, gli eventi avversi più comuni erano diarrea e nausea.

I principali limiti dello studio erano:

- (1) Il numero dei pazienti con 1 o più episodi di CDI nei 6 mesi precedenti era il doppio di quelli con 2 o più episodi anamnestici quindi la maggioranza dei pazienti ha avuto 1 episodio;
- (2) La proporzione di pazienti con immunodepressione è solo il 21,5% e le infezioni con Zar score  $\geq 2$  sono il 16% e i pazienti  $\geq 65$  anni erano il 53%;
- (3) La definizione di Standard of Care (SOC) non era standardizzata, ma era a discrezione dello sperimentatore, mentre lo SOC era un criterio di stratificazione;
- (4) Sebbene il tempo alla prima infusione in relazione all'inizio dei sintomi era bilanciato tra i gruppi, la durata della terapia antibiotica prima della randomizzazione era variabile;
- (5) La percentuale di pazienti con un episodio grave al baseline di infezione da C. Difficile era probabilmente sottostimato (dal momento che il 90% dei pazienti stavano ricevendo la SOC al momento della valutazione della gravità della condizione);
- (6) Non erano autorizzate altre terapie correntemente usate per la prevenzione di recidiva da CDI;
- (7) Valutazione della sicurezza è limitata dal numero esiguo di pazienti che hanno ricevuto bezlotoxumab che rende difficile la trasferibilità dei risultati.

La ditta produttrice aveva richiesto il requisito di innovatività, che però non è stato concesso dalla CTS di AIFA in quanto, sebbene il bisogno terapeutico sia ritenuto importante, il valore terapeutico aggiunto è stato considerato moderato e la qualità delle prove bassa. La qualità delle evidenze è stata considerata bassa per diverse criticità:

- La scelta dell'esito primario che non rispondeva appieno alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio;
- I risultati dell'esito secondario di guarigione sostenuta non erano coerenti tra i due studi;
- La popolazione selezionata aveva uno stato di malattia lieve-moderata, anche in relazione allo score usato (Zar score - non universalmente accettato) e al cut-off posto ( $\geq 2$ , troppo basso).

Di conseguenza l'AIFA ha ritenuto di riservare l'uso di bezlotoxumab, che ha mostrato una riduzione significativa del tasso di recidive di un valore assoluto del 10% rispetto a placebo, nei pazienti con fattori di rischio per le recidive (età maggiore di 65 anni, pregressa storia di CDI, soggetti immunocompromessi) per cui la risposta è rimasta consistente nell'analisi per sottogruppi, in linea anche con la valutazione effettuata dall'agenzia regolatoria francese HAS e dal NICE.

**AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.229 "NUOVI ANTIVIRALI DIRETTI NELLA TERAPIA DELL'EPATITE C CRONICA", REALIZZATO DAL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE REGIONALE SUI FARMACI PER LA CURA DELL'EPATITE C.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF approva l'aggiornamento di ottobre del Documento PTR n. 229\* "Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine", del Gruppo multidisciplinare regionale sui farmaci per l'epatite C cronica.

In particolare, gli aggiornamenti apportati riguardano principalmente le condizioni economiche di fornitura dei farmaci:

- **Grazoprevir/elbasvir: la MSD, titolare dell'AIC del farmaco, ha comunicato che manterrà fino a dicembre 2018 le attuali condizioni di vendita, quindi il costo di un trattamento, IVA inclusa, sarà pari a 6.600 euro fino alla fine del 2018;**

- Gilecaprevir/pibrentasvir: il 27 settembre 2018 si è concluso il 1° anno mobile pertanto a partire dal 28 settembre, per tutti i nuovi trattamenti viene applicato da AbbVie il prezzo medio maturato, come da accordi negoziali con AIFA, che è pari a 6.696 euro circa a trattamento, IVA inclusa. Tale prezzo è stato oggetto di un approfondimento successivo con la Ditta e con AIFA.

**AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.293 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI PALIVIZUMAB”  
INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.315 “PALIVIZUMAB NELLA PROFILASSI STAGIONALE DELLE INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE”**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF ha approvato e inserito in PTR:

- il documento “Palivizumab nella profilassi stagionale delle infezioni da virus respiratorio sinciziale” elaborato dal Gruppo di lavoro regionale degli specialisti dei Centri Hub di Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria (Doc PTR n. 315\*);
- l’aggiornamento del “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di palivizumab” (Documento PTR n. 293\*).

#### **MOTIVAZIONE DELLA CRF**

Il Gruppo degli specialisti dei Centri di Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria ha elaborato un breve documento - “Palivizumab nella profilassi stagionale delle infezioni da virus respiratorio sinciziale” - che contiene raccomandazioni rispetto al ruolo di palivizumab nella profilassi della infezione da RSV tenendo conto dei diversi scenari clinici per cui se ne prevede la rimborsabilità SSN, in base al Piano terapeutico AIFA in vigore e alla Legge 648/96. Tale documento potrà supportare gli specialisti che operano presso le Aziende sanitarie della Regione. Le raccomandazioni sono state elaborate seguendo i principi del metodo GRADE anche se il metodo non è stato applicato formalmente. Le Raccomandazioni SIN pubblicate nel 2015 ed a oggi in vigore relative alla profilassi con palivizumab della infezione da RSV, sono state considerate come riferimento. Contestualmente è stato aggiornato il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di palivizumab” (Documento PTR n. 293), in modo da renderlo coerente con il Piano AIFA in vigore e con le raccomandazioni contenute nel Documento del Gruppo di Lavoro.

**L01XE39 MIDOSTAURINA – os, H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista ematologo, oncologo. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVATIVITA’ TERAPEUTICA per l’indicazione sotto riportata.  
INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con midostaurina come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva”.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco Midostaurina, lo inserisce in PTR per l’indicazione: “in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi [...] per pazienti adulti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva” secondo i criteri previsti da Registro AIFA.

Per tale indicazione, AIFA ha riconosciuto a Midostaurina il requisito di innovatività terapeutica.

La CRF prende atto che la terapia di mantenimento con Midostaurina come agente singolo per i pazienti in risposta completa non è a carico SSN.

#### **MOTIVAZIONE DELLA CRF**

La midostaurina è un farmaco di recente approvazione per il trattamento della Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi in pazienti con mutazione FLT3 positiva, in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi.

Midostaurina è un inibitore chinasi multitarget, per molteplici recettori delle tirosin chinasi, comprese le chinasi FLT3 e KIT. L'inibizione del segnale di tali recettori (FLT3) induce l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi delle cellule leucemiche che esprimono i recettori mutanti FLT3 ITD o TKD o che sovra-esprimono i recettori FLT3 wild-type. In aggiunta, inibisce molti altri recettori delle tirosin chinasi come PDGFR (platelet derived growth factor receptor, recettore dei fattori di crescita derivati dalle piastrine) o VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor2, recettore dei fattori di crescita endoteliali vascolari 2), così come le chinasi della famiglia PKC (protein chinasi C).

Lo studio clinico, di fase III, che ha portato il farmaco alla registrazione, a livello centrale, è lo studio Ratify (Stone et al. NEJM 2017), approvato e condotto in collaborazione con il gruppo CALBG (**Cancer and Leukemia Group B**), gruppo statunitense collaborativo di ricerca sul cancro.

È uno studio di fase III, in doppio cieco, a due bracci, in parallelo, multicentrico su efficacia e sicurezza in cui 717 pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, di nuova diagnosi, con mutazione FLT3, non precedentemente trattati con terapia antineoplastica, sono stati randomizzati a ricevere midostaurina, 50 mg/bid ai gg 8-21, o placebo in aggiunta alla chemioterapia standard di induzione (daunomicina 60 mg/m<sup>2</sup> ai gg 1,2 e 3 + citarabina, 200 mg/m<sup>2</sup>, nei gg 1-7) e consolidamento (citarabina ad alte dosi, 3000 mg/m<sup>2</sup> ai gg 1-3-5), e successivamente, Midostaurina monoterapia (50 mg/bid per 12 gg per un ciclo di 28 gg) per il mantenimento. L'analisi è stata condotta per ITT. Nello studio sono stati inclusi pazienti con LMA (esclusa la forma premyelocitica), con livelli di bilirubina 2,5 volte più bassi del limite superiore della norma; assenza di patologie concomitanti maggiori. Era consentito l'uso di idrossiurea per 5 giorni prima dell'inizio dello studio. La randomizzazione (1:1) è stata stratificata per sottotipo di **mutazione di FLT3** (TKD vs ITD high ratio vs ITD low ratio), ovvero:

- *Mutazione puntiforme sul dominio della tirosin- Kinasi (TKD) del gene FLT3 vs*
- *Duplicazione tandem interna del gene FLT3 (ITD) → high ratio (>0,07, rapporto fra alleli mutati/wild type) vs*
- *Duplicazione tandem interna del gene FLT3 (ITD) → low ratio (0,05-0,07, rapporto fra alleli mutati/wild type).*

Dal diagramma Consort, si evince che di 896 pazienti con LMA valutati al basale, positivi per la mutazione FLT3, ne sono stati randomizzati 717; non sono state fornite esplicite motivazioni dell'esclusione del rimanente 20% del campione. Il dato non era compilato prospetticamente pertanto l'esclusione probabilmente è avvenuta per decisione del paziente o/e per rapida progressione di malattia. Ad ogni modo la proporzione di pazienti esclusi nei tre sottotipi di mutazioni era sovrapponibile.

L'esito principale dello studio era la Overall Survival (OS), gli esiti secondari erano: l'Event Free Survival (EFS, definito come il tempo dalla randomizzazione alla recidiva, morte per qualsiasi causa o fallimento al raggiungimento della RC definita da protocollo) e la Disease Free Survival (DFS, definito come il tempo dalla RC definita da protocollo alla recidiva, o morte per qualsiasi causa). La durata del trattamento era prevista fino a 19 mesi.

### **Risultati**

Le caratteristiche cliniche della popolazione al basale erano bilanciate fra i due gruppi di trattamento, ad eccezione del sesso, infatti le donne erano il 51,7% nel braccio midostaurina e il 59,4% nel braccio placebo. La maggioranza dei pazienti (77,4%) presentava mutazioni FLT3-ITD, la maggior parte dei quali (47,6%) con un basso rapporto allelico (47,6%) e il 22,6% dei pazienti aveva mutazioni FLT3-TKD.

I risultati dello studio Ratify, riportati ad un follow-up mediano di 59 mesi, mostrano una **OS mediana** di 74,7 mesi per il gruppo di trattamento con midostaurina e di 25,6 mesi per il gruppo placebo, con un vantaggio in OS a favore di midostaurina di +49,1 mesi, HR: 0,78 (95%CI: 0,63-0,96).

Il dato di sopravvivenza globale espresso come **tasso di sopravvivenza a 4 anni**, che meglio esprime la differenza fra i due gruppi di trattamento in questa popolazione che può avere esiti di guarigione, è pari a 51,4% per midostaurina e 44,3% per il gruppo placebo, con un delta: +7,1% per midostaurina, HR: 0,78 (95%CI: 0,63-0,96). La durata mediana del trattamento è stata di 3 mesi. Nessuna differenza tra i due bracci è stata registrata in termini di **remissione completa** che è stata pari al 59% per midostaurina e 54% per il gruppo placebo. La remissione completa era definita, come la presenza di meno del 5% di blasti nel midollo o di leucemia extramidollare, conta assoluta dei neutrofili superiore a 1.000/μl, conta piastrinica superiore a 100.000/μl e assenza di blasti nel sangue periferico. In termini di **EFS mediana**, il vantaggio per

midostaurina è stato di +5,2 mesi, HR: 0,78 (95%CI: 0,66-0,93),  $p=0,002$  con una EFS mediana di 8.2 mesi per gruppo di trattamento con midostaurina e di 3 mesi per il gruppo placebo. Il **tasso di sopravvivenza libera da eventi a 4 anni** è stato pari a 28.2% per midostaurina e 20.6% per il gruppo placebo, con un vantaggio del +7,6% per midostaurina, HR: 0,78 (95%CI: 0,63-0,96). Una tendenza a favore di midostaurina è stata osservata anche per la **DFS mediana** che è stata di 26,7 mesi per midostaurina e di 15.5 mesi per il gruppo placebo, delta +11,2 mesi per midostaurina ( $p=0,001$ ).

Il trapianto allogenico nel corso della malattia, è avvenuto complessivamente nel 57% dei pazienti, in particolare, il tasso di trapianti alla prima remissione completa è stato del 28% (101/360) nel braccio midostaurina e del 22.7 % (81/357) nel braccio placebo ( $p=0,10$ ). La **OS mediana** dopo il trapianto alla prima remissione completa non è stata raggiunta (midostaurina: non raggiunta (69,8 mesi- NR) vs Placebo: non raggiunta (21,8 mesi- NR),  $p=0,07$ ).

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi combinati di grado 3-4-5 è stata paragonabile nei due gruppi, ad eccezione di anemia (93% vs 88%) e rash (14% vs 8%) più frequenti nel gruppo midostaurina. Nella coorte di pazienti che avevano ottenuto una remissione completa, il tempo mediano di recupero della conta assoluta dei neutrofili (superiore a 500 per  $\mu\text{l}$ ) e il tempo mediano di recupero della conta piastrinica (superiore a 100.000 per  $\mu\text{l}$ ) sono stati, rispettivamente, di 26 e di 21 giorni nel gruppo midostaurina e nel gruppo placebo.

Sulla base di tali prove di efficacia AIFA ha riconosciuto a midostaurina nell'indicazione "**in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi.... per pazienti adulti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva**" l'innovatività in considerazione della presenza di un bisogno clinico moderato, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove moderata.

La terapia di mantenimento con Midostaurina come agente singolo per i pazienti in risposta completa non è a carico SSN (vedi registro AIFA).

**L01XE21 REGORAFENIB – os, A RNRL su prescrizione di specialista oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA per l'estensione di indicazione sotto riportata.**

**NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "epatocarcinoma (Hepato Cellular Carcinoma, HCC) precedentemente trattato con sorafenib".**

#### DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco per la nuova indicazione, inserisce in PTR l'estensione di indicazione per il trattamento in monoterapia dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (Hepato Cellular Carcinoma, HCC) in progressione dopo un precedente trattamento con sorafenib, secondo i criteri previsti da Registro AIFA.

La CRF suggerisce che il trattamento avvenga nell'ambito di un'unità di valutazione che garantisca:

- la gestione multidisciplinare di tale patologia, da parte degli specialisti coinvolti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, infettivologo, radioterapista, etc) che comprenda la prescrizione, il follow-up e gli eventi avversi;
- l'inserimento dei dati prescrittivi nel DB oncologico anche ai fini di garantire un uso appropriato delle risorse.

Considerata la bassa numerosità della casistica, la complessità della terapia e la possibilità di dover gestire in acuto eventi avversi gravi, la CRF ritiene che la centralizzazione della prescrizione potrebbe favorire l'uso più appropriato e sicuro del farmaco. Suggestisce quindi alle Direzioni Sanitarie di individuare un team multidisciplinare di riferimento per provincia.

#### MOTIVAZIONE DELLA CRF

Lo studio registrativo che ha permesso di estendere le indicazioni terapeutiche del regorafenib in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma (HCC) precedentemente trattati con sorafenib è un RCT, di fase III, in doppio cieco, di confronto verso Placebo+Best Supportive Care (Bruix et Al. Lancet 2017- Studio RESORCE). Nello studio, 572 pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere regorafenib, alla dose di 160 mg/die, in associazione alla Best Supportive Care (BSC) oppure



Placebo+BSC per le prime tre settimane di un ciclo di 4 settimane. La randomizzazione (2:1) era stratificata per i seguenti fattori: regione geografica (*Asia vs resto del mondo*), invasione macrovascolare (*si vs no*), malattia extra epatica (*si vs no*), alfa fetoproteina ( $<400 \text{ mg/ml}$  vs  $\geq 400 \text{ mg/ml}$ ) e Performance Status ECOG (*0 vs 1*).

Erano inclusi pazienti con epatocarcinoma, che non potevano beneficiare di resezione, ablazione o chemio-embolizzazione e che erano in progressione dopo sorafenib (documentata radiologicamente). I pazienti dovevano aver tollerato sorafenib alla dose  $\geq 400 \text{ mg/die}$  per almeno 20 giorni dei 28 del ciclo prima dell'interruzione del trattamento e dovevano aver ricevuto l'ultima dose di sorafenib entro 10 settimane dalla randomizzazione. Al momento dell'ingresso nello studio, i pazienti dovevano presentare una buona funzionalità epatica: Child Plugh A e Performance Status (Ecog) tra 0 e 1. I pazienti venivano esclusi dallo studio se avevano ricevuto qualsiasi altra precedente terapia sistemica per HCC o se avevano sospeso sorafenib per tossicità.

Esito principale dello studio era la Overall Survival (OS), esiti secondari erano: Progression Free Survival (PFS) nella popolazione ITT; Time to Progression (TTP) definito come: *tempo dalla randomizzazione alla progressione di malattia radiologica o clinica* nella popolazione ITT; il tasso di risposta obiettiva (ORR, definito come la proporzione di pazienti in risposta completa o parziale); Il tasso di controllo di malattia (disease control rate, DCR, definito come la proporzione di pazienti in risposta completa, parziale o malattia stabile, mantenuta per almeno 6 settimane, valutata dagli sperimentatori secondo i criteri *mRECIST22 e RECIST 1.1*); valutazione sulla qualità della vita e sicurezza.

La durata del trattamento era prevista fino a progressione di malattia o eventi che ne comportassero la sospensione ad esempio per tossicità grave (era concesso il trattamento oltre la progressione, per beneficio clinico a parere dello sperimentatore). Le caratteristiche cliniche al basale erano bilanciate fra i due gruppi di trattamento, anche rispetto ai fattori prognostici sfavorevoli, in particolare un 70-76% della popolazione, rispettivamente nei bracci regorafenib+BSC vs placebo+BSC, si presentava con malattia extraepatica, un 28-29% con invasione macrovascolare, e un 43-45% con livelli di Alfa fetoproteina  $\geq 400 \text{ mg/ml}$ . La progressione al precedente trattamento con sorafenib era avvenuta per un 40-41%, nei due bracci, per presenza di nuove lesioni extraepatiche (fattore che è stato recentemente associato ad una peggiore prognosi rispetto agli altri tipi di progressione), per un 44-45% di nuove lesioni intraepatiche; complessivamente nello 81-80% per crescita di lesioni intra e/o extraepatica. Il tempo mediano di trattamento con sorafenib è stato 7,8 mesi in entrambi i bracci.

I risultati dello studio RESOURCE ad un follow-up mediano di 7 mesi mostrano una **sopravvivenza globale** mediana (OS) di 10,6 mesi per il gruppo di trattamento con regorafenib e di 7,8 mesi per il gruppo placebo, con un vantaggio in OS a favore di regorafenib di +2,8 mesi, HR: 0,63 [95%CI: 0,50-0,79]. In termini di **PFS mediana**, il vantaggio per regorafenib è di +1,6 mesi, HR: 0,46 [95%CI: 0,37-0,56]. Risultati analoghi si sono ottenuti per l'esito Time to Progression, con un **TTP mediano** di 3,2 mesi per regorafenib e di 1,5 mesi per gruppo placebo, delta: +1,7 mesi per regorafenib, HR: 0,44 [95%CI: 0,36-0,55]. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato per regorafenib dello 11% e per il gruppo placebo del 4%, delta: +7% per regorafenib ( $P=0,0047$ ). Analoga differenza è stata ottenuta in termini di **Disease Control Rate (DCR)**, regorafenib: 65% vs Placebo: 36%, Delta: +7% per regorafenib ( $p<0,001$ ).

La durata mediana del trattamento è stata di 3,6 mesi per regorafenib e di 1,9 mesi per il placebo.

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza, il tasso di interruzione del trattamento per tutti gli eventi avversi è stato del 25% vs 19% nei bracci di trattamento con regorafenib e placebo, quello per gli eventi avversi **correlati al farmaco** è stato rispettivamente del 10% vs 4%. L'interruzione o la **riduzione della dose per eventi avversi (EA) correlati al farmaco** è avvenuta nel 54% vs 10% nei bracci regorafenib e placebo. L'analisi di sicurezza (in una popolazione poco diversa da quella ITT) ha mostrato che la frequenza degli EA correlati al farmaco di qualsiasi grado è stata del 93% per il gruppo regorafenib+BSC rispetto al 52% del gruppo placebo+BSC. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata, rispettivamente nei due bracci di trattamento, del 50% vs 17%. Fra gli eventi avversi, di grado 3-4, correlati al farmaco, più frequenti sono stati osservati: Ipertensione (13% vs 3%), Hand Foot skin reaction (13% vs 1%), Fatigue (6% vs 2%).

L02BA03 FULVESTRANT – im, H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista oncologo.  
NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi nelle donne in postmenopausa:  
• non precedentemente trattate con terapia endocrina.”

#### DECISIONE DELLA CRF

La CRF, a completamento delle raccomandazioni precedentemente approvate (det. N. 17218 del 25/10/2018) per la terapia ormonale della malattia avanzata/metastatica, RO+, con recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) negativo, in prima e successive linee di terapia approva le raccomandazioni per fulvestrant e per gli inibitori dell’aromatasi e inserisce in PTR l’estensione di indicazione di fulvestrant (indicazione negoziata solo per i farmaci generici del Faslodex® che saranno disponibili nel corso del 2019 alla perdita del brevetto dell’originator) per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, in pazienti con recettori ormonali positivi (RO+), nelle donne *in postmenopausa, non precedentemente trattate con terapia endocrina*.

Di seguito si riportano tutte le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO per i farmaci disponibili in prima linea di terapia ormonale metastatica e quelle relative ai i trattamenti dopo una precedente terapia ormonale (Fig. 1).

#### Raccomandazioni GReFO

##### 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**.

#### **Trattamento: fulvestrant**

“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, in prima linea di terapia\*\* per la malattia metastatica, **Fulvestrant, non dovrebbe** essere utilizzato”.

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

Nota: L’indicazione registrata di fulvestrant in prima linea ne consente l’uso esclusivamente in donne non precedentemente trattate con terapia endocrina (in nessuna linea/setting di terapia).

**Trattamento: Inibitori dell'aromatasi**

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

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

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

La raccomandazione attualmente approvata relativa a palbociclib in prima linea di terapia sostituisce quella precedentemente formulata.

**Terapia per malattia metastatica dopo precedente terapia ormonale<sup>§</sup>**

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

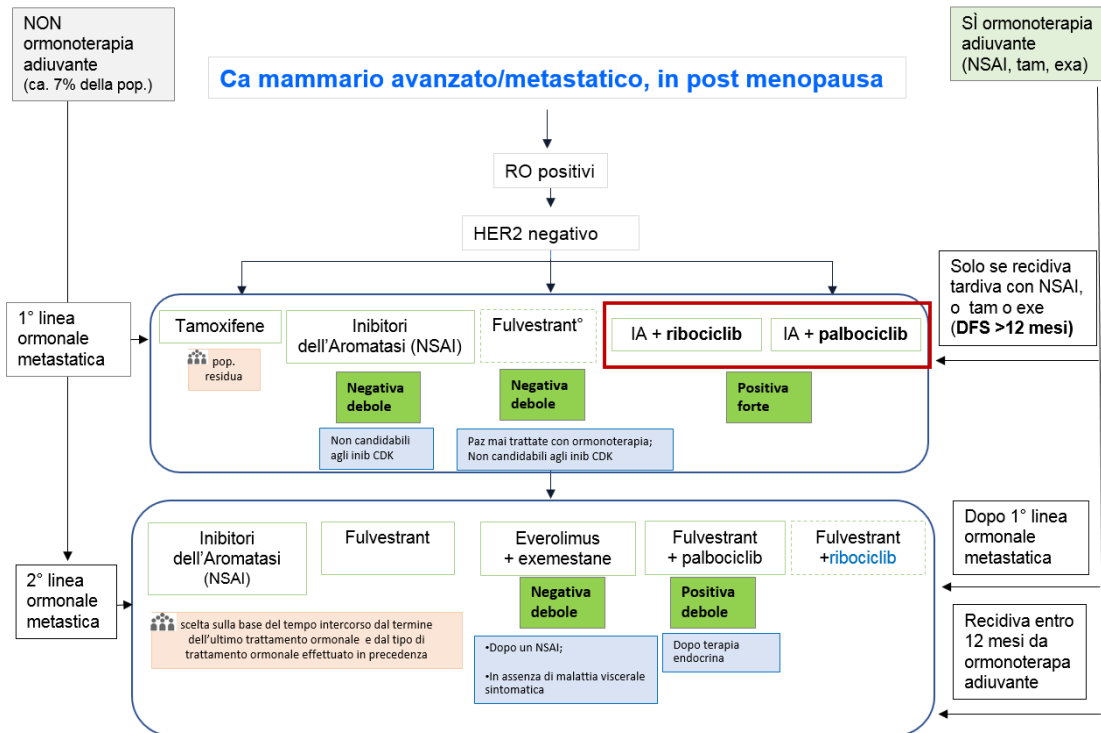
<sup>§</sup>dopo precedente ormonoterapia per la malattia metastatica (ricidiva durante o entro 1 mese dalla fine di terapia con terapia endocrina (IA o TAM) nel setting avanzato) o ricidiva entro 12 mesi da ormonoterapia adiuvante.

Per gli altri trattamenti ormonali del tumore della mammella tamoxifene (in prima linea), inibitori dell'aromatasi e fulvestrant (dopo una precedente trattamento ormonale) non sono state formulate raccomandazioni formali, ma è stato espresso il parere del panel.

**Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno**

In via di definizione





RO: recettori ormonali; HER2: recettore del fattore di crescita epidermico umano 2; IA: inibitori dell'aromatasi; DFS (o RFS o DFI): Disease-Free Survival o Relapse-Free Survival o Disease Free Interval. \*in assenza di precedente ormonoterapia

**Fig 1:** Flow-chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per la terapia ormonale del tumore della mammella in stadio avanzato/metastatico, in post menopausa.

**L01XX54 NIRAPARIB – os, H NRNL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista oncologo. REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA per l'indicazione sotto riportata.**  
**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** "è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino".  
**ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N.292 "RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED: "OLAPARIP - CARCINOMA OVARICO EPITELIALE, ALLE TUBE DI FALLOPPIO, PERITONEALE PRIMARIO, BRCA MUTATO - TERAPIA DI MANTENIMENTO".**

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF inserisce in PTR Niraparib e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GReFO sulla terapia di mantenimento della risposta clinica con una chemioterapia a base di platino (risposta completa o parziale), in donne con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, riguardo ai due farmaci disponibili: Olaparib (già inserito in PTR, raccomandazione rivista alla luce delle nuove evidenze disponibili) e Niraparib, per il mantenimento della risposta in donne con recidiva platino sensibile. Di seguito si riportano tutte le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO (Fig. 2).

**Raccomandazioni GReFO**

**Nelle pazienti adulte con recidiva platino – sensibile, con mutazione BRCA**

- **Trattamento: olaparib monoterapia**

**Raccomandazione**

"Nelle pazienti con recidiva platino–sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA–mutato**, in fase di risposta

(risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **olaparib**, come terapia di mantenimento, 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: niraparib monoterapia**

**Raccomandazione**

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **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.**

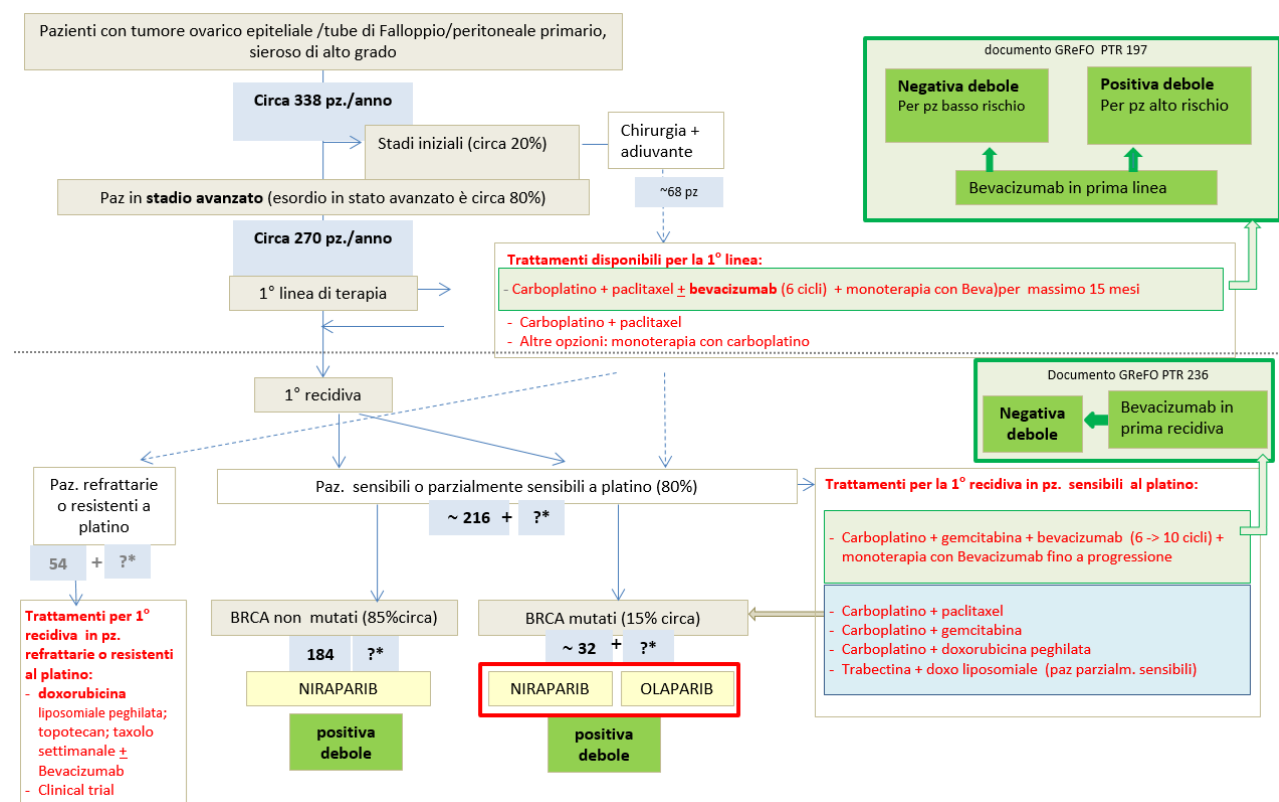
**Nelle pazienti adulte con recidiva platino-sensibile, in assenza della mutazione BRCA**

**- Trattamento: niraparib monoterapia**

**Raccomandazione**

Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, **BRCA-NON mutato**, in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, **niraparib**, come terapia di mantenimento, **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.**



**Fig 2:** Flow-chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per il mantenimento della risposta clinica con una chemioterapia a base di platino in donne con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario.

Le raccomandazioni relative ad olaparib sostituiscono quella precedentemente formulata e di conseguenza si decide di eliminare il Doc PTR n.292 "Raccomandazioni evidence based: "Olaparip - Carcinoma ovarico epiteliale, alle tube di Falloppio, peritoneale primario, BRCA mutato - terapia di mantenimento".

#### Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno

In via di definizione

**L04AB04 ADALIMUMAB BIOSIMILARE (AMGEVITA®, IMRALDI®) – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista oftalmologo, reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra).**

#### INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

"Artrite reumatoide, Artrite idiopatica giovanile, Spondiloartrite assiale, Artrite psoriasica, Psoriasi a placche pediatrica, Idrosadenite suppurativa (HS), Malattia di Crohn, Malattia di Crohn in pazienti pediatriche, Colite ulcerosa, Uveite."

#### DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento dei due biosimilari di adalimumab (Amgevita® e Imraldi®) in PTR.

#### MOTIVAZIONI DELLA CRF

Amgevita® e Imraldi® sono i due biosimilari di adalimumab (Humira®) in formulazione penna o siringa preriempite da somministrare sottocute, approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC) e attualmente negoziati da AIFA.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante che si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare.

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 (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010, attraverso l'esercizio di comparabilità).

Le indicazioni registrate delle due specialità medicinali Amgevita® e Imraldi® sono sovrapponibili a quelle di Humira® ad eccezione di alcune fasce di età per le seguenti indicazioni:

<b>Humira®</b>	<b>Amgevita®</b>	<b>Imraldi®</b>
trattamento <b>dell'Idrosadenite Suppurativa (HS)</b> attiva di grado da moderato a severo in <b>adulti e adolescenti dai 12 anni di età</b>	<b>dell'Idrosadenite Suppurativa (HS)</b> attiva di grado da moderato a severo in <b>adulti</b>	trattamento <b>dell'Idrosadenite Suppurativa (HS)</b> attiva di grado da moderato a severo in <b>adulti e adolescenti dai 12 anni di età</b>
trattamento <b>dell'uveite anteriore</b> pediatrica cronica non infettiva nei pazienti <b>dai 2 anni di età</b>	trattamento <b>dell'uveite non infettiva intermedia, posteriore e panuveite</b> in pazienti <b>adulti</b>	trattamento <b>dell'uveite non infettiva intermedia, posteriore e panuveite</b> in pazienti <b>adulti</b>

La biosimilarità è stata richiesta per la stessa forma farmaceutica, composizione e dosaggio e via di somministrazione di Humira® 40 mg - s.c.

Il processo di valutazione della biosimilarità da parte di EMA avviene attraverso l'esercizio di comparabilità, un rigoroso processo a tre step che confronta rispetto all'originator, qualità efficacia e sicurezza attraverso:

1. la caratterizzazione strutturale e funzionale della molecola
2. studi di farmacocinetica e farmacodinamica non clinica
3. studi clinici che valutano sicurezza, efficacia e farmacocinetica/farmacodinamica.

In termini di caratterizzazione strutturale e funzionale della molecola e di farmacocinetica e farmacodinamica non clinica, Amgevita® e Imraldi® sono stati confrontati con lotti di adalimumab originator (Humira®) prodotto in EU e lotti prodotti in USA; in particolare sono state valutate la qualità della

molecola, l'attività biologica, gli eccipienti, la formulazione e la stabilità. Tutti e due i 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 risultati di farmacodinamica (PD), in particolare l'inibizione degli effetti cellulari TNF alfa mediati, le funzioni Fc-mediate, la citotossicità complemento mediata (CDC) e anticorpo mediata (ADCC) e di farmacocinetica (PK) ( $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$ ) hanno, per entrambi i biosimilari di adalimumab, rispettato i margini di equivalenza predefiniti.

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

- per Amgevita® tre RCT: uno di fase I e due di fase III (rispettivamente nella artrite reumatoide e nella psoriasi a placche moderata-grave)
- per Imraldi® due RCT: uno di fase I e uno di fase III (nella artrite reumatoide)

### **Amgevita®**

Studio di fase I (farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità). E' uno studio randomizzato, a tre bracci paralleli, a dose singola (40 mg sc), che ha confrontato Amgevita® vs US-Humira® e EU-Humira®. Sono stati randomizzati 1:1:1 ai tre prodotti 203 volontari adulti sani, di cui 116 di sesso maschile e 87 di sesso femminile, con una età tra 18 e 45 anni. Sono stati valutati: i parametri di farmacocinetica, la sicurezza e la immunogenicità di biosimilare ed originator.

I parametri di PK ( $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$  e  $C_{max}$ ) di Amgevita® e Humira® (prodotto EU e USA) sono risultati paragonabili; il rapporto tra le medie geometriche relative ai parametri di PK dei singoli prodotti (Amgevita®/EU-Humira®, Amgevita®/US-Humira® e US-Humira®/EU-Humira®) ed il relativo intervallo di confidenza al 95% sono risultati entro i limiti predefiniti per la bioequivalenza [0,8-1,25]. Anche in termini di sicurezza il biosimilare è risultato sovrapponibile al prodotto di riferimento. La percentuale di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) e anticorpi neutralizzanti è risultata simile nei gruppi di trattamento.

### Studi di fase III.

Artrite reumatoide (AR) moderata-grave [Cohen S et al, Ann Rheum Dis 2017;76:1679-87]. Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato Amgevita® e US-Humira®. Sono stati arruolati e randomizzati 1:1, 526 pazienti adulti (età media: 56 anni), con AR moderata grave (secondo i criteri ACR/EULAR 2010) da almeno 3 mesi (durata media di malattia: 9,4 anni), attiva (in media i pz avevano 14 articolazioni tumefatte e 24 articolazioni dolenti ed un DAS<sub>28</sub>PCR medio di 5,7), nonostante il trattamento con metotrexato (MTX) a dosi comprese tra 7,5-25 mg/settimana (la dose media assunta era di 16,7 mg/settimana) da almeno 8 settimane. Il 27% dei pazienti inclusi aveva una storia di trattamento con bDMARDs.

Adalimumab (biosimilare o originator) è stato somministrato alla posologia di 40 mg s.c. ogni 2 settimane, in add on a MTX per 22 settimane; la valutazione della efficacia è avvenuta alla 24° settimana e quella della sicurezza alla 26° settimana.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano l'ACR<sub>20</sub> a 24 settimane (analisi FAS, full analysis set, ovvero tutti i pazienti randomizzati); ai fini della dimostrazione della equivalenza l'IC90% del risk ratio (RR) Amgevita®/US-Humira® doveva essere compreso nell'intervallo predefinito 0,738-1,355. Sono inoltre stati valutati esiti di sicurezza: frequenza di eventi avversi correlati al trattamento, di eventi avversi gravi e percentuale di pazienti che sviluppava ADA.

Tra gli esiti secondari di efficacia sono stati valutati: la percentuale di pazienti che raggiungeva un ACR<sub>20</sub>, un ACR<sub>50</sub>, un ACR<sub>70</sub>, la variazione del DAS<sub>28</sub>PCR ad intervalli di tempo predefiniti nel corso dello studio (settimana 2, 4, 8, 12, 18, oltre che alla settimana 24).

**Principali risultati.**

**Esito primario di efficacia (percentuale di pazienti che raggiunge un ACR20 alla 24° settimana):** il 74,6% dei pazienti trattati con Amgevita® ed il 72,4% di quelli che hanno ricevuto US-Humira® ha raggiunto un ACR<sub>20</sub> alla settimana 24; l'RR per ACR<sub>20</sub> è risultato pari a 1,04, [IC 90%: 0,95-1,13] l'equivalenza tra Amgevita® e US-Humira® è stata, pertanto, dimostrata.

**Esiti secondari:**

- **DAS<sub>28</sub>PCR:** i valori del DAS<sub>28</sub>PCR sono risultati sovrapponibili per Amgevita®/US-Humira® a tutti gli intervalli di tempo considerati.
- **ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub>, ACR<sub>70</sub>:** la percentuale di pazienti che hanno raggiunto ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono risultate sovrapponibili tra i bracci a tutti i time point dello studio. Di seguito si riportano i risultati a 24 settimane per ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> perché a questo timepoint è stato valutato l'esito primario di efficacia su ACR<sub>20</sub>:
  - **ACR<sub>50</sub> Amgevita®/US-Humira® a 24 settimane:** RR 0,948, [IC 90% da 0,819 a 1,097]
  - **ACR<sub>70</sub> Amgevita®/US-Humira® a 24 settimane:** RR 1,130, [IC 90% da 0,872 a 1,464]
- **Sicurezza ed immunogenicità:** la frequenza e tipologia degli eventi avversi sono stati valutati in modo quantitativo. Seppur in assenza di una valutazione statistica dei risultati, è possibile osservare che gli eventi avversi sono risultati simili tra i bracci sia per frequenza che tipologia. Per quanto riguarda la immunogenicità, la percentuale di pazienti ADA+ è risultata simile tra i bracci e così la percentuale di pazienti che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Psoriasi a placche (PP) moderata-grave [Papp K et al. JAAD 2017]. Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato Amgevita® e EU-Humira®. Sono stati arruolati e randomizzati 1:1 350 pazienti adulti (età mediana: 46 anni nel braccio Amgevita® e 41 anni nel braccio EU-Humira®), con psoriasi stabile moderata-grave (criteri ACR/EULAR 2010) da almeno 6 mesi (durata mediana di malattia: 18 anni), candidati a fototerapia o terapia farmacologica, che non hanno risposto adeguatamente o non hanno tollerato almeno un trattamento sistemico convenzionale, con coinvolgimento di almeno il 10% della superficie corporea, con un PASI score  $\geq 12$  (PASI score mediano: 17,1 nel braccio Amgevita® e 18,3 nel braccio EU-Humira®), un PGA almeno di moderata gravità (PGA moderato 60% dei pazienti, grave 35% dei pazienti e molto grave 5% dei pazienti).

Il 18,9% dei pazienti nel braccio Amgevita® ed il 17,1% di quelli del braccio EU-Humira® era stato precedentemente trattato con un biologico; il 73,1% ed il 77,1%, rispettivamente con fototerapia o terapia sistemica (diversa da un biologico). Il 9,1% e l'11,4% sono stati trattati in concomitanza con un corticosteroide topico. Adalimumab (biosimilare o originator) è stato somministrato mediante una dose di carico 80 mg il giorno 1 poi alla posologia di 40 mg sc ogni 2 settimane per 16 settimane; la valutazione della efficacia è avvenuta alla 16° settimana e quella della sicurezza alla 20° settimana.

Alla settimana 16, sono stati considerati eleggibili a proseguire lo studio fino al completamento previsto a 52 settimane solo i pazienti che avevano raggiunto un PASI<sub>50</sub>. Di questi, i pazienti in trattamento con Amgevita® hanno proseguito il farmaco mentre quelli in trattamento con EU-Humira® sono stati ri-randomizzati 1:1 a proseguire il trattamento con EU-Humira® o a ricevere Amgevita®.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla percentuale di miglioramento del punteggio PASI alla settimana 16 (analisi FAS, full analysis set, ovvero tutti i pazienti randomizzati); ai fini della dimostrazione della equivalenza era predefinito un margine di equivalenza del  $\pm 15\%$  sulla differenza assoluta tra i bracci.

Tra gli **esiti secondari** di efficacia sono stati valutati: la percentuale di pazienti che raggiungeva un PASI<sub>50</sub> o un PASI<sub>75</sub> alla settimana 16 e la percentuale di pazienti con un punteggio PGA= clear (0) o almost clear (1). Per quanto riguarda la sicurezza sono stati valutati: la tipologia e frequenza degli eventi avversi e la immunogenicità.

#### **Principali risultati.**

**Esito primario di efficacia (percentuale di miglioramento del punteggio PASI alla 16° settimana, differenza assoluta tra Amgevita® e EU-Humira®):** il punteggio PASI è migliorato dell'80,9% nel braccio Amgevita® e dell'83,1% nel braccio EU-Humira®, con una differenza media assoluta tra i bracci (metodo dei minimi quadrati) di -2,18% [IC 95% da -7,39 a +3,02]; la equivalenza tra Amgevita® e EU-Humira® è stata, pertanto, dimostrata.

#### **Esiti secondari di efficacia:**

- **Percentuale di pazienti che ha raggiunto un PASI<sub>50</sub> alla settimana 16:** è stata pari al 92,4% dei pazienti del braccio Amgevita® e al 94,2% dei pazienti del braccio EU-Humira®; la differenza tra i bracci non era statisticamente significativa.
- **Percentuale di pazienti che ha raggiunto un PASI<sub>75</sub> alla settimana 16:** è stata pari al 74,4% dei pazienti trattati con Amgevita® e all'82,7% dei pazienti trattati con EU-Humira®; la differenza tra i bracci non era statisticamente significativa.
- **Percentuale di pazienti con un punteggio PGA = clear (0) o almost clear (1) a 16 settimane:** il 58,7% dei pazienti del braccio Amgevita® ed il 65,3% dei pazienti del braccio EU-Humira® ha raggiunto un PGA = 0 o 1; la differenza tra i bracci non era statisticamente significativa.
- **Sicurezza ed immunogenicità (risultati a 20 settimane):** la frequenza e tipologia degli eventi avversi sono stati valutati in modo quantitativo. Seppur in assenza di una valutazione statistica dei risultati, è possibile osservare che gli eventi avversi sono risultati simili tra i bracci sia per frequenza che tipologia. Per quanto riguarda la immunogenicità, la percentuale di pazienti ADA+ è risultata simile tra i bracci e così la percentuale di pazienti che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

**Efficacia e sicurezza (risultati a 52 settimane):** i risultati di efficacia e sicurezza a 52 settimane nei pazienti con PASI<sub>50</sub> che hanno proseguito nello studio (88% di quelli inizialmente randomizzati e trattati) sono stati oggetto di una ulteriore pubblicazione: Papp K et al. BJD 2017.

- **Variazione percentuale del punteggio PASI vs baseline:** a 52 è risultata sostanzialmente sovrapponibile tra i bracci (Amgevita®/ Amgevita®, EU-Humira®/EU-Humira® e EU-Humira®/ Amgevita®) e sovrapponibile a quella osservata alla 16° settimana.
- **Eventi avversi ed immunogenicità:** frequenza e tipologia degli eventi avversi sono risultati simili tra i gruppi, così come la comparsa di ADA e ADA neutralizzanti. Al fine di valutare se lo switch da originator a biosimilare potesse associarsi alla comparsa di ADA/ADA neutralizzanti, è stata valutata specificamente la loro comparsa nei pazienti che erano risultati ADA negativi o che non avevano alcuna determinazione alla 16° settimana. Anche per questo sottogruppo di pazienti a 52 settimane la frequenza di comparsa di ADA è risultata simile tra i trattamenti; mentre non si è osservata la comparsa di anticorpi neutralizzanti.

#### **Imraldi®**

Lo studio di fase I, di farmacocinetica (PK) clinica, è uno studio randomizzato, a tre bracci paralleli, a dose singola (40 mg sc), che ha confrontato il biosimilare Imraldi® vs US-Humira® vs EU Humira®. Sono stati randomizzati 1:1, 189 volontari sani, maschi, a ricevere Imraldi® vs Humira® e seguiti per 10 settimane dall'infusione per valutare parametri di farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità dei due prodotti.



I parametri di PK ( $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$ ) di Imraldi® e EU-Humira® sono risultati paragonabili con un rapporto tra le medie geometriche di  $AUC_{inf}$  di 0,99 [IC90%: 0,885-1,108] e  $C_{max}$  di 0,957 [IC90%: 0,870-1,054] all'interno dei margini di equivalenza definiti a priori [0,8-1,25]. Anche in termini di sicurezza il biosimilare è risultato sovrapponibile al prodotto di riferimento, i soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco erano simili nei gruppi di trattamento.

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 Imraldi® rispetto a EU-Humira® **su efficacia, sicurezza e PK**. Lo studio ha incluso 544 pazienti con artrite reumatoide attiva (media DAS<sub>28</sub>VES 6,5) da almeno 6 mesi nonostante il trattamento con MTX 10-25 mg/settimana da oltre 4 settimane.

I pazienti erano randomizzati 1:1 a ricevere adalimumab **biosimilare s.c. Imraldi®** oppure **EU-Humira®** alla dose di 40 mg sc ogni 2 settimane + MTX ogni settimana per 24 settimane. Per valutare interscambiabilità fra i due prodotti, dalla 24° sett. i paz in Humira venivano randomizzati di nuovo (1:1) a Humira o Imraldi® fino alla 52° settimana e valutati esiti di efficacia, sicurezza e immunogenicità dello switch.

L'**esito primario** dello studio era la risposta ACR<sub>20</sub> valutata alla 24° settimana (analisi FAS, *full analysis set*, e analisi PP, *per protocol*) e il **marginale di equivalenza** accettato:  $\pm 15\%$ . I principali esiti secondari valutati erano: ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub>, ACR<sub>70</sub>, alla settimana 52, la variazione del DAS<sub>28</sub> dal baseline, la risposta EULAR, parametri di farmacocinetica ( $C_{trough}$  alle sett. 0, 4, 8, 12, 16 e 24); sicurezza e immunogenicità (anticorpi anti-farmaco).

#### Risultati di efficacia

L'analisi dell'esito primario ha dimostrato l'equivalenza tra i due prodotti: alla settimana 24 la percentuale di pazienti che ha ottenuto un ACR<sub>20</sub> era del 72,4% con Imraldi® e del 72,2% con EU-Humira® (popolazione PP) e rispettivamente del 68% e 67,4% nella popolazione FAS [differenza: 0,8%; IC 95% da -7,03% a 8,56%].

L'equivalenza fra i due prodotti è dimostrata in quanto nella popolazione PP la differenza osservata era di 0,1% per il biosimilare [IC95%: da -7,83% a 8,13%] rientra nei margini prefissati di equivalenza  $\pm 15\%$  (95%CI: -0,15;0,15) e l'analisi Full Analysis Set (FAS) ha confermato i risultati ottenuti con quella per protocol. Anche il tempo per raggiungere l'ACR<sub>20</sub> è risultato sovrapponibile fra i due prodotti.

Rispetto alla **valutazione di PK e immunogenicità** non sono state rilevate differenze clinicamente significative fra i due prodotti rispetto ai parametri utilizzati: concentrazioni sieriche del farmaco per la PK ( $C_{trough}$  prima della dose successiva) e anticorpi anti-farmaco.

Rispetto agli esiti secondari alla 52 settimana (ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub>) si è osservato un trend di maggiore risposta per Imraldi® rispetto ad Humira®, anche nel gruppo di pazienti con switch a Imraldi® rispetto al gruppo che ha proseguito con Humira®. Poiché però lo studio non era disegnato per valutare la sovrapponibilità alla settimana 52, questi risultati sono stati considerati non indicativi di un più alto tasso di risposta di Imraldi® rispetto ad Humira®.

#### 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 Humira® (principalmente nasofaringiti mal di testa, infezioni delle vie aeree superiori). Anche dopo lo switch il profilo di sicurezza e l'incidenza degli anticorpi anti-farmaco erano comparabili tra i gruppi di trattamento. In termini di immunogenicità, non sono state rilevate differenze, statisticamente e/o clinicamente rilevanti, fra i due prodotti.

#### Estrapolazione delle indicazioni terapeutiche

La LG EMA "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues" (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) delinea la possibilità di estrapolazione dei dati clinici ad altre indicazioni del prodotto di riferimento, quando la comparabilità biosimilare è stata dimostrata da: analisi fisico-chimiche e strutturali nonché da test funzionali in vitro integrati con dati clinici (efficacia e sicurezza e/o PK/Dati PD) in un'unica indicazione terapeutica. La ditta produttrice di Imraldi® che ha eseguito un unico RCT su una popolazione di pazienti affetti da artrite reumatoide ha fornito al CHMP un documento dedicato che include il risultato di

un'accurata revisione della letteratura sul meccanismo d'azione di adalimumab per giustificare l'estrapolazione dei dati di efficacia e sicurezza in tutte le sue indicazioni terapeutiche approvate. Sulla base di questo dossier EMA ha riconosciuto che la biosimilarità fra le due specialità medicinali, in termini di efficacia clinica, era dimostrata in tutte le indicazioni registrate di adalimumab.

**N04BX04 OPICAPONE – os, A RR, Piano terapeutico, PHT**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA:** “è indicato come terapia aggiuntiva alle combinazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi (DOPA decarboxylase inhibitors, DDCI) in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni”.

**AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.240 PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ENTACAPONE, ENTACAPONE/LEVODOPA/CARBIDOPA, OPICAPONE, RASAGILINA, SAFINAMIDE, ROTIGOTINA, TOLCAPONE/MELEVODOPA/CARBIDOPA.**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF approva le raccomandazioni elaborate dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci neurologici sui Farmaci per il trattamento della Malattia di Parkinson di seguito riportate, in particolare sull'uso del farmaco opicapone come “terapia aggiuntiva alle combinazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi (DOPA decarboxylase inhibitors, DDCI) in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni” ed esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR. Approva, inoltre, l'aggiornamento del Documento PTR n. 240\* “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di entacapone, entacapone/levodopa/carbidopa, opicapone, rasagilina, safinamide, rotigotina, tolcapone, melevodopa/carbidopa”, in modo da includere anche opicapone in tale PT dal momento che AIFA ne prevede la prescrizione attraverso un generico piano terapeutico.

**Terapia: opicapone in add on a levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi in pazienti adulti con Malattia di Parkinson avanzata/fluttuante**

#### **Raccomandazione:**

Nelle persone con MdP in stadio avanzato/fluttuante candidate ad aggiungere un iCOMT alla associazione L-dopa/dopa decarbossilasi (DDCI), il GdL considera che tra i tre iCOMT attualmente disponibili – tolcapone, entacapone e opicapone – entacapone ed opicapone rappresentino i farmaci da utilizzare nella maggior parte dei pazienti per il rapporto beneficio/rischio nettamente più favorevole rispetto a tolcapone, in particolare in termini di tossicità epatica.

Tenuto conto della scadenza brevettuale e della conseguente disponibilità di farmaci equivalenti, attualmente la associazione L-dopa/carbidopa/entacapone è quella che presenta il rapporto costo/opportunità più favorevole.

Nelle persone con MdP in **stadio avanzato/fluttuante** candidate ad aggiungere un iCOMT alla associazione L-dopa/dopa decarbossilasi (DDCI), **opicapone non dovrebbe essere utilizzato nella maggior parte dei pazienti**, bensì nei casi in cui l'aggiunta di entacapone alla associazione L-dopa/DDCI non ottiene/mantiene una risposta adeguata in termini di riduzione delle fluttuazioni motorie o non è tollerata.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di **evidenze considerate di qualità MODERATA** ed un **rapporto benefici/rischi incerto/favorevole** (panel splitting).

**Tasso di utilizzo atteso:** di tutti i pazienti trattati con un iCOMT in aggiunta a L-dopa/DDCI ci si attende che la quota trattata con opicapone non superi il 30%.

*I documenti PTR n. 229\*, n.240\*, n.293\*, n.315\* 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/>)*