

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 3086 del 20/02/2019 BOLOGNA

Proposta: DPG/2019/3270 del 20/02/2019

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO GENNAIO 2019 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. 122 del 28 gennaio 2019 di "Approvazione Piano triennale di prevenzione della corruzione 2019-2021";

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. 1128 del 23/01/2019, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 20 dicembre 2018;
- che il 24 gennaio 2019 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 duecentocinquantaquattro 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 duecentocinquantaquattro 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 24 GENNAIO 2019 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

J05AR22 DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDE – os, H RNRL su prescrizione specialista infettivologo

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento dell’infezione da virus dell’immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg). L’analisi del genotipo deve guidare l’utilizzo di darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la associazione preconstituita di darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR come ulteriore opzione per il trattamento dell’infezione da HIV.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide è l’associazione preconstituita dell’inibitore delle proteasi darunavir con il booster cobicistat ed il backbone emtricitabina/tenofovir alafenamide.

In PTR sono stati inseriti, rispettivamente con l’aggiornamento di marzo 2016 e di marzo 2017, darunavir/cobicistat (DRV/COBI) e emtricitabina/tenofovir alafenamide (FTC/TAF), le due componenti della associazione preconstituita oggetto della presente valutazione, rispetto alle quali quest’ultima presenta un costo/terapia leggermente inferiore.

La registrazione dell’associazione preconstituita si è basata principalmente sul programma di studi già presentati ai fini registrativi delle componenti separate: DRV/COBI e FTC/TAF e sui risultati di uno studio di fase II, studio GS-US-299-0102, che ha valutato efficacia, safety e farmacocinetica di DRV/COBI/FTC/TAF rispetto a DRV/COBI + FTC/TDF (=tenofovir disoproxil fumarato). Gli studi di fase III (studio AMBER e studio EMERALD) sono stati pubblicati successivamente all’autorizzazione alla commercializzazione della associazione preconstituita.

In particolare:

- ◆ **Studio AMBER.** E’ un RCT di fase III multicentrico, doppio cieco, di non inferiorità condotto su 725 pz HIV+ naïve alla terapia antiretrovirale, durato 48 settimane che ha confrontato un regime contenente DRV/COBI/FTC/TAF con DRV/COBI + FTC/TDF.
L’esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti in soppressione virologica (ovvero con livelli di HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (metodo utilizzato: snapshot analysis). Il margine predefinito di non inferiorità era pari a -10% sulla differenza assoluta tra i bracci. L’analisi è stata condotta primariamente per ITT, ma era prevista un’analisi per protocol di conferma.
DRV/COBI/FTC/TAF è risultato non inferiore a DRV/COBI + FTC/TDF: a 48 settimane, il 91,4% dei pazienti nel braccio DRV/COBI/FTC/TAF e l’88,4% nel braccio DRV/COBI + FTC/TDF erano in soppressione virologica, differenza assoluta tra i bracci: +2,7%; 95% CI da -1,6 a +7,1.
- ◆ **Studio EMERALD.** E’ un RCT di fase III multicentrico, in aperto, di switch condotto in 1.141 pazienti in soppressione virologica. Lo studio si prefiggeva di dimostrare la non inferiorità dello switch a DRV/COBI/FTC/TAF vs la prosecuzione della terapia con un regime contenente un PI boosted + FTC/TDF. Lo studio è durato 48 settimane.
L’esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti con rebound virologico [= pazienti con livelli di HIV RNA ≥ 50 copie/ml confermati o che hanno interrotto prematuramente il trattamento per qualunque causa e con ultima viremia ≥50 copie/ml] a 48 settimane. Il margine predefinito di non inferiorità era di 4% sulla differenza assoluta tra i bracci. Se confermata la non inferiorità, era pre-pianificata la valutazione della superiorità dello switch vs la prosecuzione del trattamento in corso.

Lo switch a DRV/COBI/FTC/TAF è risultato non inferiore alla prosecuzione del trattamento in corso con un PI boosted + FTC/TDF: il 2,5% dei pazienti ed il 2,1% dei pazienti rispettivamente nei 2 bracci era in soppressione virologica alla settimana 48, differenza assoluta tra i bracci: 0,4%; 95% CI da -1,5 a +2,2. Non è stata, invece, verificata la superiorità.

In entrambi gli studi tra gli endpoint di safety sono stati specificamente valutati gli effetti sull'osso e sulla funzionalità renale della associazione rispetto al comparator contenente TDF. In entrambi i casi i risultati sono coerenti con quanto già osservato nel programma registrativo dei "compattati" contenenti TAF.

In particolare:

- per quanto riguarda gli effetti sulla mineralizzazione ossea, valutati negli studi mediante DXA alla colonna, all'anca e al collo femorale, i dati pubblicati indicano una minor riduzione della mineralizzazione con i regimi contenenti TAF rispetto a quelli contenenti TDF, con una differenza relativa a 48 settimane tra i due regimi di circa 2,9%, 1,7% e 2,7%, rispettivamente, nello studio AMBER e di 2,03%, 1,7% e 1,2% nello studio EMERALD (sottostudio "per la valutazione degli effetti sull'osso"); una sostanziale stabilità dei valori della BMD nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con il regime contenente TDF a fronte di un miglioramento della BMD entro il 2% nei pazienti che sono passati a DRV/COBI/FTC/TAF.
- per quanto riguarda gli effetti sul rene, nello studio AMBER (pazienti naïve alla ART) l'eGFR (calcolato con la formula di Cockcroft-Gault: eGFRcr) si è ridotto in misura significativamente maggiore con il regime contenente TDF vs quello contenente TAF, -9,3 ml/min/1,73 mq vs -5,9 ml/min/1,73 mq, rispettivamente, con una differenza assoluta di 3,4 ml/min/1,73 mq. La riduzione è stata massima nelle prime 2 settimane di trattamento, trascorse le quali il valore del filtrato si è mantenuto pressochè costante in entrambi i bracci. Comunque, non vi sono state interruzioni della terapia per eventi avversi a carico del rene e i valori di eGFRcr sono rimasti entro i limiti di normalità per tutta la durata del periodo di osservazione. Non sono stati riportati casi di tubulopatia prossimale in entrambi i gruppi.

Nello studio EMERALD, i valori dell'eGFRcr si sono mantenuti stabili rispetto al baseline nel gruppo in switch a DRV/COBI/FTC/TAF (variazione media -0,4 ml/min/1,73 mq) mentre si sono ridotti nel gruppo che ha proseguito il trattamento con regime contenente TDF (variazione media -1,9 ml/min/1,73 mq vs baseline). Anche in questo studio i valori dell'eGFR si sono mantenuti entro i limiti di normalità e non vi sono state interruzioni del trattamento per eventi avversi renali.

Va comunque osservato che i dati disponibili derivano da periodi di osservazioni brevi se rapportati alla durata potenziale di utilizzo del farmaco nella pratica clinica ed occorrerebbero dati derivanti da una osservazione di più lungo periodo per poter valutare se tale effetto si possa associare ad un minor rischio di eventi fratturativi o di nefropatia.

L04AA26 BELIMUMAB - sc, H RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista (reumatologo, immunologo, internista) REGISTRO AIFA WEB BASED.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard."

AGGIORNAMENTO DOC PTR N.185 RELATIVO A: BELIMUMAB

DECISIONE DELLA CRF

La CRF:

- **approva l'inserimento della formulazione sottocute di belimumab in PTR con prescrizione riservata a centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, immunologo, internista), su scheda cartacea nelle more dell'aggiornamento del registro web-based-AIFA. Questa nuova formulazione presenta le stesse indicazioni di registrazione della formulazione ev "terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (anti-dsDNA positivi e**

basso complemento) nonostante la terapia standard” e gli stessi criteri di eleggibilità dei pazienti nel registro AIFA cartaceo: - positività anticorpale (anti dsDNA positivi) e basso complemento (riduzione C3 o riduzione C4); oppure - SELENA -SLEDAI ≥ 10 ;

- aggiorna il Doc PTR n.185* relativo a: belimumab;
- esprime parere favorevole alla modifica dell’uso di belimumab atteso per il 2019 che dovrebbe riguardare una quota di pazienti non superiore al 3% fra quelli affetti da LES. Tale risultato è misurabile attraverso l’indicatore precedentemente identificato e cioè:

Numeratore: pazienti con LES che aggiungono belimumab (sc + ev) al trattamento standard
Denominatore: pazienti con LES (calcolati come n. esenzioni per tale patologia).

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Belimumab è un anticorpo monoclonale completamente umano specifico per la proteina solubile umana (BLyS - citochina della famiglia dei TNF). Tale proteina, che si presenta con livelli sierici elevati nei pazienti affetti da LES, ha un ruolo importante nella selezione e sopravvivenza dei linfociti B, nella trasformazione dei monociti in macrofagi e nella produzione di citochine proinfiammatorie. Belimumab bloccando il legame del BLyS solubile con i suoi recettori sulle cellule B induce apoptosi della cellula stessa. Belimumab è già inserito PTR nella sua formulazione da infondere per via endovenosa alla dose di 10 mg/kg (gg 0, 14 e 28, poi ad intervalli di 4 settimane). Da novembre 2018 è stato commercializzato anche in formulazione da somministrare per via sottocutanea alla dose di 200 mg ogni settimana; le indicazioni terapeutiche autorizzate e i criteri di eleggibilità dei pazienti definiti dal registro web di AIFA sono gli stessi previsti per della formulazione EV.

Lo studio valutato da EMA per la registrazione della formulazione sc è un RCT in doppio cieco che ha confrontato belimumab rispetto a placebo in add-on alla terapia standard in 836 pazienti (randomizzazione 2:1) con diagnosi di LES provenienti nel 64% dei casi dall’America centro meridionale, Est Europa e Asia.

I pazienti eleggibili erano adulti con malattia attiva (SELENA-SLEDAI ≥ 8), ANA o anti-dsDNA positivi, in terapia stabile (da almeno 30 giorni prima della prima dose di farmaco in studio) con i seguenti farmaci da soli o in associazione: prednisone o equivalenti (da 0 a 40mg/die se associato, da 7,5 mg/die a 40 mg/die se in monoterapia), FANS, antimalarici o immunosoppressori. Era prevista una loro stratificazione per: etnia, gradi di attività di malattia (SELENA-SLEDAI 8-9 vs ≥ 10), valori di C3 e/o C4, uso di steroide al baseline e peso. Erano esclusi pazienti con LES renale grave (proteinuria > 6 gr/24 ore) e LES del SNC.

L’esito primario valutato era la percentuale di pazienti con riduzione del punteggio composito SRI alla 52° sett. (riduzione ≥ 4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA $< 0,3$).

Come esiti secondari sono stati misurati: il tempo alla prima riacutizzazione grave (secondo lo score Severity Flare Index: peggioramento di più di 4 punti del SELENA-2K); la % di pazienti in cui la dose media di cortisone si è ridotta di almeno il 25% fra la sett. 40 e 52 ($< 7,5$ mg/die) in un gruppo di pazienti che al baseline assumevano una dose di prednisone $> 7,5$ mg/die.

Risultati. Il 94% era di sesso femminile e di giovane età (media 38 anni) e con la malattia da 4,3 anni (mediana). L’attività del LES era rappresentata da un punteggio mediano SELENA-SLEDAI di 10,3 (SD 2-24); il 38% dei pazienti aveva uno score < 9 e il 61% > 10 ; l’87% di loro aveva un coinvolgimento muco cutaneo, il 78% muscoloscheletrico; il 75% immunologico. Al baseline il 35% dei pazienti assumeva lo steroide associato all’antimalarico, il 24% associava allo steroide un antimalarico e un immunosoppressore, il 17% associava steroide e immunosoppressore, il 3% era in terapia con antimalarico + immunosoppressore; i restanti pazienti, circa il 20% assumevano i farmaci in monoterapia.

Alla 52° settimana il 61,4% dei pazienti trattati con 200 mg di belimumab sc ha raggiunto l’esito primario rispetto al 48,4% dei pazienti trattati con placebo [Diff. assoluta: 13%; HR 1,68; IC95% 1,25-2,28] dimostrando la superiorità. Tale differenza si mostrava statisticamente significativa a partire dalla 16° fino alla 52° settimana e si è osservata su tutte le componenti SRI (riduzione > 4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA). Rispetto agli esiti secondari, il rischio di una riacutizzazione grave della malattia si è ridotto del 49% nei pazienti trattati con belimumab [Diff. assoluta: 7,6%; HR 0,51; IC95% 0,35 – 0,74] e il tempo mediano per incorrere in un flare grave è stato di 171 gg per belimumab e 118 gg per placebo. Non si è osservata nessuna differenza

statisticamente significativa fra il trattamento e il controllo rispetto alla riduzione $\geq 25\%$ della dose di prednisone nei pazienti che assumevano dosi di almeno 7,5 mg/die al baseline [Diff. assoluta: 6,3% a favore di belimumab; HR 1,65; IC95% 0,95-2,84].

Sono stati presentati e discussi in CRF i dati di utilizzo di belimumab, dal 2013 ad oggi, al fine di monitorarne la % d'uso nei pazienti con LES in Emilia Romagna (calcolati come numero di esenzioni per questa patologia). Sulla base di questi dati che descrivono per il 2017 e il 2018 percentuali di circa il 2% dei pazienti trattati, la CRF concorda di modificare il risultato d'uso atteso per l'indicatore stabilito all'inserimento di belimumab in PTR (10% per il 2013 e 15% per gli anni successivi) e di fissarlo al 3% (Numeratore: pazienti con LES che aggiungono belimumab (sc+ev) al trattamento standard Denominatore: pazienti con LES (calcolati come n. esenzioni per tale patologia).

L04AX04 LENALIDOMIDE – os, H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista (oncologo, ematologo, internista), REGISTRO WEB AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “come monoterapia è indicato per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.” INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA.

MIELOMA MULTIPO (mantenimento POST TRAPIANTO)

DECISIONI DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione delle indicazioni della lenalidomide all'uso in *“monoterapia per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali”*, in accordo con le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO, di seguito riportate:

Trattamento: lenalidomide in monoterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali, lenalidomide come monoterapia di mantenimento deve essere utilizzata”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.

L01XC26 INOTUZUMAB OZOGAMICIN – ev, H OSP, REGISTRO WEB AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI).”

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) RECIDIVANTE/REFRATTARIA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di inotuzumab ozogamicin per l'uso *“in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI)”*, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti dal Registro web AIFA. La CRF contestualmente approva le raccomandazioni formulate dal panel GReFO sui farmaci biotecnologici disponibili per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta.

Di seguito si riportano le raccomandazioni formulate dal panel GRFO:

Trattamento: Inotuzumab ozogamicin (nei pazienti con LLA **negativa** per il cromosoma Philadelphia)

Raccomandazione: “Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, *negativa per il cromosoma Philadelphia*, Inotuzumab ozogamicin potrebbe essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: blinatumomab (nei pazienti con LLA **negativa** per il cromosoma Philadelphia)

[aggiornamento della precedente raccomandazione Det. 8042 del 25/05/2017]

Raccomandazione: “Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, *negativa per il cromosoma Philadelphia*, blinatumomab potrebbe essere utilizzato”.

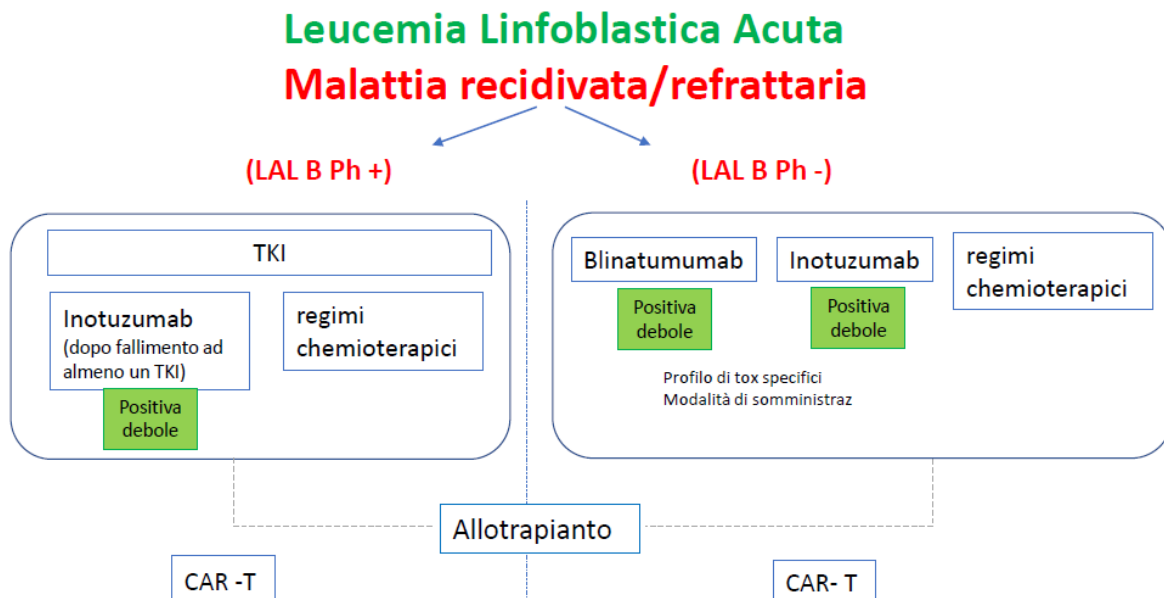
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Trattamento: Inotuzumab ozogamicin (nei pazienti con LLA **positiva** per il cromosoma Philadelphia)

Raccomandazione: “Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, *positiva per il cromosoma Philadelphia*, inotuzumab ozogamicin dopo fallimento del trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI) potrebbe essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Indicatore di uso atteso: in via di definizione per tutte le raccomandazioni.



L01XE27 IBRUTINIB – os, H RNRL su prescrizione ospedaliera o specialista (oncologo, ematologo), REGISTRO WEB AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata.” INNOVATIVITA’ TERAPEUTICA CONDIZIONATA.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l’inserimento in PTR delle estensioni di indicazioni del farmaco ibrutinib per l’uso in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata. *L’indicazione rimborsata è limitata ai pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia con fludarabina*, come previsto dai criteri di eleggibilità definiti nel Registro web AIFA. La CRF contestualmente approva l’aggiornamento delle raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO relative alla 1° linea di terapia per i pazienti con LLC non idonei a terapia a base di fludarabina.

Di seguito si riportano le raccomandazioni formulate dal panel GReFO:

Trattamento: ibrutinib in monoterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non pretrattata, UNFIT, con comorbidità, non idonei a terapia a base di fludarabina, ibrutinib potrebbe essere utilizzato”.

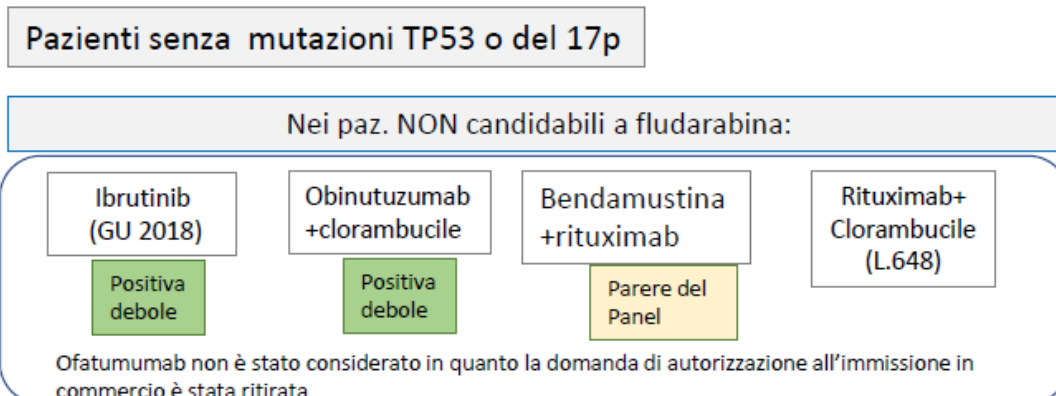
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi: **FAVOREVOLE**

Trattamento: obinutuzumab + clorambucile

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non pretrattata, UNFIT, con comorbidità, non idonei a terapia a base di fludarabina, Obinutuzumab in associazione a clorambucile potrebbe essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**

Indicatore di uso atteso: in via di definizione per tutte le raccomandazioni.



AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.136 "RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED. VINFLUNINA NEL CARCINOMA A CELLULE TRANSIZIONALI DEL TRATTO UROTELIALE AVANZATO O METASTATICO"**DECISIONE DELLA CRF**

Il documento GREFO, "*Raccomandazioni d'uso: Vinflunina nel carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico, Il linea di terapia*" (settembre 2011), è stato aggiornato rispetto al setting/linea di terapia, alla luce dei nuovi farmaci disponibili, in coerenza con i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA che prevedono l'eleggibilità dei pazienti al trattamento con vinflunina dopo un primo trattamento con un regime contenente platino. Il registro non prevede blocchi dalla 2° linea di terapia in poi. Il documento aggiornato: Doc PTR n.136* "*Raccomandazioni evidence-based. Vinflunina nel carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico*" (gennaio 2019) sarà a breve disponibile sul portale ER Salute.

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

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento dei due biosimilari di adalimumab (Hyrimoz® e Hulio®) in PTR nella riunione del 20 dicembre 2018 e contestualmente alla pubblicazione in G.U. delle determine relative alla rimborsabilità SSN di entrambi (rispettivamente G.U. n.34 del 9/02/2019 e G.U. n.33 del 8/02/2019), ne formalizza l'inserimento.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Hyrimoz® e Hulio® sono due biosimilari di adalimumab (Humira®), entrambi si somministrano per via sottocutanea e sono disponibili in formulazione penna o siringa preriempite da 40 mg/0,8 ml. Solo Hulio® è disponibile in soluzione iniettabile da 40 mg/0,8 ml in flaconcini di vetro ppi per la somministrazione di dosi inferiori a 40 mg nella popolazione pediatrica. Sono approvati da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC) e sono stati negoziati da AIFA con G.U. n.34 del 9/02/2019 e G.U. n.33 del 8/02/2019, rispettivamente.

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 Hyrimoz® e Hulio® sono completamente sovrapponibili a tutte quelle registrate per la specialità Humira®.

La biosimilarità è stata richiesta per la stessa forma farmaceutica, composizione e dosaggio e via di somministrazione di Humira® 40 mg/0,8 ml - s.c.

I tre step dell'esercizio di comparabilità 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 ha riportato i seguenti risultati.

In termini di caratterizzazione strutturale e funzionale della molecola e di farmacocinetica e farmacodinamica non clinica, Hyrimoz® e Hulio® sono stati confrontati con lotti di adalimumab originator prodotto in EU (Humira®) e lotti prodotti in USA; nello specifico per Hyrimoz® sono stati utilizzati lotti prodotti nello stabilimento europeo di Langkampfen (Austria) e nello stabilimento di Bloomington (Indiana-US); per Hulio® sono stati utilizzati lotti prodotti nello stabilimento giapponese della Kiowa.

L'esito delle valutazioni relative a qualità della molecola, attività biologica, eccipienti, formulazione e stabilità hanno permesso di confermare la sovrapposibilità di ogni biosimilare all'originator rispetto a tali parametri.

Riguardo alle valutazioni su aspetti non clinici di Hyrimoz® e Hulio®, sono stati prodotti studi di farmacologia in vitro e in vivo su animali che hanno valutato parametri di:

- farmacodinamica (PD) come l'inibizione degli effetti cellulari TNF alfa mediati, le funzioni Fc-mediate, la citotossicità complemento mediata (CDC) e anticorpo mediata (ADCC);
- farmacocinetica (PK),
- tossicocinetica (TK).

Gli esiti di tali studi hanno mostrato che entrambi i biosimilari di adalimumab sono sovrapposibili al prodotto di riferimento (Humira®) per tutti i parametri di funzionalità biologica e di sicurezza indagati.

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

- per Hyrimoz® quattro RCT di fase I (GP17-101, 102, 103 e 104), su volontari sani per valutare il profilo di bioequivalenza cinetica anche rispetto alla somministrazione con auto-iniettore e ai lotti prodotti in Europa e in USA; due RCT di fase III, il primo nel trattamento dei pazienti con psoriasi a placche moderata-grave (A. Blauvelt et al, 2018), il secondo nel trattamento di pazienti con artrite reumatoide moderata grave (ADMYRA study -GP17-302-in corso di pubblicazione);
- per Hulio® due RCT di fase I (FKB327-001 e 005) su volontari sani per valutare il profilo di bioequivalenza cinetica anche rispetto alla somministrazione con auto-iniettore; un RCT di fase III nel trattamento dei pazienti con artrite reumatoide da moderata a grave (NCT02260791; FKB327-002 in corso di pubblicazione).

Hyrimoz®

Studi di fase I (farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità). Lo studio principale è un RCT, in cieco, a tre bracci paralleli, a dose singola (40 mg sc), che ha confrontato Hyrimoz® vs US-Humira® e EU-Humira®. Sono stati randomizzati 1:1:1 ai tre prodotti 318 volontari adulti sani, maschi (GP17-104) e seguiti per 14 giorni (compreso screening e follow-up) dall'infusione, per valutare parametri di farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità dei due prodotti.

I parametri di PK (AUC_{inf} e C_{max}) di Hyrimoz® e Humira® (prodotto EU e USA) sono risultati paragonabili; il rapporto tra le medie geometriche relative ai parametri di PK dei singoli prodotti (Hyrimoz®/EU-Humira® e US-Humira®/EU-Humira®) ed il relativo intervallo di confidenza al 90% sono risultati entro i limiti predefiniti per la bioequivalenza [0,8-1,25]; AUC_{inf} : 1,04 [IC90% 0,96-1,13], C_{max} : 1,05 [IC90% 0,99-1,11].

Anche in termini di sicurezza il biosimilare è risultato sovrapposibile 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.

Lo studio che ha valutato C_{max} e AUC_{0-360h} di Hyrimoz® somministrato con auto-iniettore vs la somministrazione con siringa pre-riempita in quattro categorie di pazienti di peso da 50 kg a 104 kg, ha mostrato risultati sovrapposibili limitatamente al sottogruppo 50 kg-95 kg ma la scarsa rappresentatività del campione non permette di trarre conclusioni definitive su tutte le categorie di peso (GP17-102).

La comparabilità dei parametri cinetici fra i lotti di produzione USA ed austriaca, sebbene dimostrata sul piano qualitativo, non è stata formalmente osservata nello studio GP17-103. Tale risultato è imputabile all'inaspettata maggiore formazione di anticorpi anti-ADA (non correlata al prodotto) sviluppata nei soggetti trattati con GP2017-Schaftenau, che ha avuto un impatto sull'esito per i parametri PK che risentono dello sviluppo di questi anticorpi (AUC_{0-inf} e AUC_{0-last}).

Studi di fase III. Psoriasi a placche (PP) moderata-grave (A. Blauvelt et al. British Journal of Dermatology 2018). Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco, di equivalenza che ha confrontato Hyrimoz® vs EU-Humira® e vs US-Humira®. 465 pazienti adulti con psoriasi moderata-grave, attiva, stabile da almeno 6 mesi sono stati randomizzati (1:1) ai due bracci di trattamento e stratificati per peso, terapia sistemica precedente e paese di provenienza: ai pazienti europei è stato offerto EU-Humira® mentre ai pazienti americani US Humira®. Le popolazioni, EU e US non erano bilanciate rispetto ad alcune caratteristiche

come: il coinvolgimento della mano e dei piedi al basale (4% vs 45%, rispettivamente), il peso corporeo (85 kg contro 95 kg, rispettivamente), la durata della psoriasi (18 anni vs 15-16 anni, rispettivamente), il valore basale del PASI (22 vs 20, rispettivamente) e la percentuale di pazienti già trattati per via sistemica (55% vs 42%, rispettivamente). Le differenze osservate rispetto all'attività di malattia al basale e alla % di pazienti già trattati (score PASI più alto e maggior % di pazienti già trattati nella popolazione EU) potrebbero essere la conseguenza della diversa indicazione registrata di EU-Humira® al momento dell'inizio dello studio nel 2013 (seconda linea di terapia dopo terapia sistemica convenzionale) rispetto a US-Humira® (prima linea di terapia).

Lo studio aveva una durata di 51 settimane ed era suddiviso in tre periodi: durante il primo periodo (TP1 dalla sett. 0 alla sett. 16) i pazienti venivano randomizzati a Hyrimoz® o Humira®; per valutare interscambiabilità fra i due prodotti, nel secondo periodo (TP2 dalla sett. 17 alla sett. 35) i pazienti che avevano raggiunto un PASI50 venivano ri-randomizzati (2:1) a proseguire il trattamento assegnato originariamente o a ricevere i due trattamenti (Hyrimoz®/Humira®) in 3 periodi di switch da 6 sett/uno; durante la fase di estensione dello studio (EP dalla 35° alla 51° sett.) tutti i pazienti tornavano a ricevere il trattamento assegnato alla prima randomizzazione.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla riduzione del 75% del punteggio PASI alla settimana 16 - analisi PP (per protocol ovvero tutti i pazienti che hanno completato lo studio) e analisi FAS, (full analysis set, ovvero tutti i pazienti randomizzati); ai fini della dimostrazione della equivalenza era predefinito un margine di equivalenza del $\pm 18\%$ sulla differenza assoluta tra i bracci.

Tra gli esiti secondari di efficacia sono stati valutati: la variazione del PASI dal baseline alla sett. 16, PASI 50-75-90-100, IGA, parametri PK, la sicurezza e l'immunogenicità per i gruppi switch o in continuità terapeutica

Principali risultati.

Esito primario di efficacia (riduzione del 75% del punteggio PASI alla 16° settimana, differenza assoluta tra Hyrimoz® e EU-Humira®): nella popolazione PP il punteggio PASI75 è stato raggiunto nel 66,8% del braccio Hyrimoz® e dall'65% del braccio EU-Humira®, con una differenza assoluta tra i bracci di 1,8 [IC 95% da -7,46 a +11,15]; nella popolazione FAS il PASI75 è stato raggiunto dal 58,1% dei pazienti trattati con Hyrimoz® vs 55,9% dei paz. trattati con Humira® [Diff. assoluta 2,2; IC95% da -6,79 a +11,10]. L'equivalenza tra Hyrimoz® e EU-Humira® è stata, pertanto, dimostrata.

Si è osservata una riduzione media dello score PASI dal baseline alla 16 sett. (esito secondario) di -60,7% per Hyrimoz® e di -61,5% per Humira® [Diff puntuale 0,8; IC 95% da -3,15 a 4,84] e altri esiti secondari, come PASI50, 75, 90 e 100 hanno di fatto rafforzato i risultati osservati.

Per tutta la durata dello studio (TP1, TP2, EP) la variazione assoluta dello score PASI è risultata sovrapponibile fra i gruppi di trattamento così come la riduzione % dello score PASI.

Eventi avversi ed immunogenicità.

I profili di sicurezza e immunogenicità di Hyrimoz® e Humira® sono risultati per lo più sovrapponibili e confermano la biosimilarità per i due prodotti. Gli studi hanno osservato frequenze di EA basse e paragonabili fra i gruppi di trattamento

Anche dopo lo switch il profilo di sicurezza e l'incidenza di 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.

Hulio®

Studi di fase I (farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità). Lo studio principale, di farmacocinetica (PK) clinica, è uno studio randomizzato, in cieco, a tre bracci paralleli, a dose singola (40 mg sc), che aveva come obiettivo primario quello di confrontare il biosimilare Hulio® vs US-Humira® vs EU Humira® su sicurezza e PK e secondariamente tollerabilità e immunogenicità. Sono stati randomizzati 1:1:1, 180 volontari sani, maschi e femmine, a ricevere una dose sc di Hulio® oppure Humira® e seguiti per 10 giorni dall'infusione.

I parametri di PK (AUC_{inf} e C_{max}) di Hulio® vs EU-Humira® sono risultati paragonabili con un rapporto tra le medie geometriche di AUC_{inf} di 1,06 [IC90%: 0,94-1,18] e C_{max} di 1,13 [IC90%: 1,03-1,23] 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.

Studio di fase III. Si tratta di un RCT non ancora pubblicato, che ha valutato l'equivalenza di FKB327 (Hulio®) rispetto a US-Humira® su efficacia, sicurezza, PK e immunogenicità in pazienti con AR da moderata a grave non adeguatamente controllati da MTX. La descrizione e i risultati di questo studio sono stati estrapolati dal report di valutazione di EMA e da quello riportato sul sito <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260791>.

L'RCT ha arruolato 728 pz di età ≥ 18 aa (media 53 aa) con diagnosi di AR attiva DAS28-PCR 6,1 (4-8), media TJC 16/26, SJC 12/28 in terapia con MTX (da ≥ 3 mesi) con una dose stabile (≥ 8 sett) di 10-25 mg/sett; il 18% di loro era stato già trattato in precedenza con bDMARD. Le terapie consentite durante lo studio erano prednisone (dosi stabili < 10 mg/die) e FANS. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere FKB327 (Hulio®) 40 mg sc ogni 2sett. + MTX/sett oppure US-Humira® 40 mg sc ogni 2 sett + MTX/sett.

L'esito primario valutato era ACR20 alla 24° sett. (analisi FAS, full analysis set ovvero tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco e in possesso di una valutazione di efficacia primaria), il margine di equivalenza accettato dal CHMP era + 13%; i principali esiti secondari erano: DAS28-PCR alla 24° sett; le variazioni nel tempo di ACR20, ACR50, ACR70; DAS28-PCR; Δ DAS28-PCR nel tempo; EA, EA gravi, immunogenicità (anticorpi anti-farmaco) e concentrazioni di adalimumab allo steady state.

Principali risultati.

L'analisi dell'esito primario ha dimostrato l'equivalenza tra i due prodotti: alla settimana 24 la percentuale di pazienti che ha ottenuto un ACR20 era del 74,4% con Hulio® e del 75,7% con US-Humira® [diff -1,3; IC95% da -7,6 a 5,0 -popolazione FAS]. I risultati ottenuti sono stati confermati nell'analisi per protocol.

Nel tempo (dalla sett. 4 alla sett. 24) le % di pazienti con ACR20 erano sovrapponibili nei due gruppi di trattamento. Alla 24° sett. il DAS28-PCR (esito secondario) era 3,43 per Hulio® e 3,42 per US -Humira® a partire da un valore al basale di 6,1 e all'interno di margini predefiniti ($\pm 0,6$); anche la sua variazione nel tempo è risultata comparabile fra i due biologici.

Eventi avversi ed immunogenicità.

Gli EA osservati erano principalmente di entità lieve/moderata e in percentuali di pazienti sovrapponibili fra i due gruppi di trattamento (Hulio® 55,5% vs US-Humira® 61,6%); i più comuni ($>5\%$) erano nasofaringiti (7,1% vs 8,0%) e infezioni del tratto respiratorio superiore (3,6% vs 5,0%). La valutazione di PK e immunogenicità non ha evidenziato differenze clinicamente significative fra i due prodotti per i parametri indagati: concentrazioni sieriche del farmaco per la PK (C_{trough} prima della dose successiva) e anticorpi anti-farmaco (61,7% con Hulio® vs 59,1% con US-Humira®).

In conclusione, sulla base dei dati sopra descritti e riportati nel dossier registrativo, EMA ha riconosciuto che la biosimilarità fra le specialità medicinali Hyrimoz®, Hulio® e Humira®, in termini di efficacia clinica e sicurezza, era dimostrata per tutte le indicazioni registrate di adalimumab originator.