



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 18 luglio 2019 ore 14:30 - 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Fabrizio Luppi, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Dott.ssa Nilla Viani.

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi, Dott.ssa Maria Chiara Silvani

1.1. Aggiornamenti rispetto al censimento dei pazienti con epatite C ancora da trattare

Viene illustrato l'esito del censimento dei pazienti con epatite C ancora da trattare predisposto nell'ambito del Gruppo di lavoro sui farmaci per il trattamento dell'epatite C al fine di programmare l'attività per il quadrimestre settembre-dicembre 2019, anche alla luce delle risorse del fondo farmaci innovativi non oncologici ancora disponibili.

Nel questionario inviato è stata richiesta la numerosità:

- dei pazienti programmati dagli ambulatori dei Centri;
- dei pazienti seguiti dai SERT/SERD sottoposti a screening e risultati HCV+ ancora da sottoporre al trattamento;
- dei pazienti HCV+ presenti nelle carceri.

Il Gruppo di Lavoro si riunirà a settembre per discutere l'esito del censimento e definire in modo puntuale la programmazione dei trattamenti per il terzo quadrimestre.

VALUTAZIONE FARMACI:

Citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale per il trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, inserisce in PTR la associazione preconstituita di citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale per il "Trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC)."

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La specialità contenente citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale è stata autorizzata da EMA come farmaco orfano/malattia rara e ha ricevuto da AIFA il requisito di innovatività piena per l'indicazione LMA correlata a terapia (t-AML) o LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC).

Inoltre, è stata classificata H OSP ed è prevista la compilazione di un Registro AIFA (GU n. 141 del 18/06/2019).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La combinazione citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale è una specialità medicinale di recente approvazione per il trattamento dei pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC), come alternativa allo schema classico di chemioterapia di induzione con citarabina e daunorubicina somministrata per via endovenosa (citarabina per infusione continua alla dose di 100 mg/m², per 7 giorni e daunorubicina per infusione singola ai giorni 1-3, schema classicamente identificato come 7+3).

La nuova formulazione liposomiale contenente citarabina e daunorubicina con rapporto molare sinergico 5:1 (1 unità della formulazione liposomiale contiene 1,0 mg citarabina e 0,44 mg di daunorubicina). Lo schema posologico della formulazione liposomiale prevede la somministrazione di 100 unità/m² per la prima induzione (infusione EV ai giorni 1, 3 e 5) e per l'eventuale re induzione (ai giorni 1 e 3), di 65 unità/m² (ai giorni 1 e 3) per il consolidamento.

Lo studio clinico, che ha portato alla registrazione, centralizzata, della formulazione liposomiale è lo studio CLTR0310-301 (Lancet JE et al., JCO 2018). È uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, condotto in Stati Uniti e Canada, su efficacia e sicurezza della formulazione liposomiale di citarabina+daunorubicina (alla posologia sopra riportata) vs chemioterapia standard (daunorubicina+citarabina, schema 7+3) nelle fasi di induzione e consolidamento per l'AML secondaria. Sono stati inclusi 309 pazienti di età fra 60 e 75 anni, affetti da Leucemia mieloide acuta:

- AML correlata a precedenti terapie citotossiche o radiazioni,
- AML evoluta da precedente sindrome mielodisplastica (MDS) o da leucemia mielo-monocitica cronica (CMML) o AML de novo con alterazioni citogenetiche correlate a MDS.

Era consentito il precedente utilizzo di farmaci ipometilanti (azacitidina o decitabina) per MDS o CMML. La randomizzazione (1:1), era stratificata per: età (60-69 vs 70-75 aa); Tipo di AML (5 sottotipi: AML correlata a terapia vs AML con storia di MDS con o senza precedente uso di agenti ipometilanti vs AML con storia di CMML vs AML de novo con alterazioni correlate a MDS).

Esito principale dello studio era la sopravvivenza globale (OS), esiti secondari erano: il tasso di remissione (CR, CR+CRi); durata della remissione; Event Free Survival (tempo dalla randomizzazione al fallimento dell'induzione+ricidiva dalla CR/CRi + morte per qualsiasi causa); incidenza cumulativa di recidiva a 6 mesi e a 12 mesi, calcolata fra i pazienti che avevano raggiunto la remissione; esiti di sicurezza.

L'analisi di efficacia è stata condotta per ITT. Lo studio ha previsto un follow up di 5 anni (ancora in corso), i risultati presentati si riferiscono a 2 anni di follow up.

L'età mediana dei pazienti in studio era di circa 67 anni, il prevalente sottotipo di AML era quello con evoluzione da precedente sindrome mielodisplastica (MDS) o AML de novo con cariotipo MDS. Quasi la totalità dei pazienti presentava un rischio citogenetico intermedio o sfavorevole.

In termini di **sopravvivenza globale (OS)** la formulazione liposomiale ha mostrato, ad un follow up di 20,7 mesi, una OS mediana di 9,5 mesi vs lo schema standard (7+3) di 5,9 mesi, con un vantaggio di 3,6 mesi a favore della formulazione liposomiale [HR: 0,69 (95%CI: 0,52-0,90)]. Il **tasso di sopravvivenza a 2 anni** è stato del 31% e 12% rispettivamente nei due gruppi.

In termini di **Event free survival** (EFS-tempo dalla randomizzazione al fallimento dell'induzione + recidiva dalla CR/CRi + morte per qualsiasi causa) il risultato mediano è stato di 2,5 anni per Citarabina+daunorubicina liposomiale rispetto a 1,3 aa per Citarabina+daunorubicina (7+3) [HR: 0,74(95%CI: 0,58-0,96)]. Il **tasso di remissione** (Risposta completa (CR) + Risposta completa con recupero incompleto della conta piastrinica o di neutrofili-CRi) è stato rispettivamente nei due gruppi del 47,7% e 33,3%, OR: 1,77 (95%CI: 1,11-2,81).

È stata condotta, inoltre, un'analisi esploratoria della **OS in pazienti che sono stati sottoposti al trapianto allogenico** di cellule ematopoietiche (HCT) dopo i trattamenti di induzione/consolidamento con i due farmaci in studio. Sul totale di 91 pazienti, la proporzione di pazienti sottoposti a trapianto è stata del 34% nel gruppo di trattamento con formulazione liposomiale (152 paz.) rispetto al 25% nel gruppo di controllo (153 paz.) (p=0,09). La Risposta completa nei pazienti sottoposti a trapianto dopo trattamento con Citarabina+daunorubicina liposomiale è stata del 57,7% (30/52) rispetto al 48,7% (19/39) del gruppo Citarabina+daunorubicina (7+3). In termini di OS dopo trapianto, nel gruppo Cita+dauno liposomiale non è stata ancora raggiunta la mediana di sopravvivenza, mentre nel gruppo Citarabina+daunorubicina (7+3) la mediana è stata del 10,2 mesi. HR: 0,46 (95%CI: 0,24-0,89).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, la percentuale di eventi avversi di grado 3-4 è risultato sovrapponibile per i due gruppi di trattamento, fra gli eventi avversi più frequenti sono stati riportati: neutropenia (68,0% v 70,9%), polmonite (19,6% v 14,6%), ipossia (13,1% v 15,2%), sanguinamenti (11,8% vs 8,6%). L'interruzione del trattamento per eventi avversi è avvenuta in 5 pazienti, 3 nel gruppo di trattamento e 2 nel gruppo di controllo. Complessivamente, la durata mediana del trattamento è stata più lunga nel braccio con formulazione liposomiale. Il dato di mortalità per eventi avversi nella totalità della popolazione studiata è stato di 15 pazienti nel gruppo in studio e 19 pazienti nel gruppo di controllo.

Rispetto ai criteri di eleggibilità dei pazienti, l'EMA ha esteso l'indicazione anche ai pazienti di età <60 anni, coorte esclusa dallo studio registrativo (fascia d'età in cui la malattia è meno frequente), in quanto la formulazione liposomiale ha dimostrato maggiore efficacia e sicurezza rispetto allo schema classico di induzione nei pazienti di età >60 anni, poiché non ci sono differenze nella biologia della malattia della AML nell'età adulta e in considerazione della prognosi sfavorevole che è indipendente dall'età.

2.2 Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide per il trattamento della infezione da HIV

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la associazione preconstituita Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamide per l'indicazione nel trattamento della infezione da HIV in pazienti adulti, esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR come ulteriore opzione terapeutica da utilizzare nell'ambito della HAART.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamide (fumarato) contiene un nuovo principio attivo della classe degli inibitori della integrasi (INSTI) in formulazione "compattata" con il backbone costituito da emtricitabina e da una salificazione di tenofovir di recente sintesi, tenofovir alafenamide fumarato (TAF).

I principali RCT registrativi, che fanno parte del programma di sviluppo clinico della associazione, hanno dimostrato:

- la non inferiorità nell'ottenere la soppressione virologica rispetto a regimi HAART a base di dolutegravir – un altro INSTI – come farmaco anchor in associazione ad un backbone costituito da abacavir/lamivudina o emtricitabina/TAF, in pazienti naïve alla terapia antiretrovirale senza resistenze agli INSTI o ai componenti del backbone (studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490);

- la non inferiorità nel mantenere la soppressione virologica rispetto alla prosecuzione del trattamento con il regime HAART di provenienza dei pazienti (dolutegravir/abacavir/lamivudina in uno studio e un inibitore delle proteasi boosted + backbone nell'altro studio) in pazienti in soppressione virologica da almeno 3-6 mesi (studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878).

Per quanto riguarda la sicurezza, essa è risultata comparabile tra l'associazione contenente bictegravir ed i comparator, fatta eccezione per la nausea e la flatulenza, risultate più frequenti col comparator negli studi in cui esso era rappresentato da dolutegravir + abacavir/lamivudina.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La associazione preconstituita di bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamide fumarato (BIC/FTC/TAF) è stata registrata sulla base dei risultati di 4 RCT di fase III multicentrici, principali, di cui:

- ◆ 2 RCT condotti in pazienti HIV+ naïve alla terapia antiretrovirale, con viremia al baseline ≥ 500 copie/ml:
 - studio GS-US-380-1489 (Gallant J et al. 2017): RCT di non inferiorità, in doppio cieco, in cui la associazione BIC/FTC/TAF è stata confrontata con la associazione preconstituita di dolutegravir (DTG, un altro inibitore dell'integrasi) con il backbone abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC);
 - studio GS-US-380-1490 (Sax PE et al. 2017): RCT di non inferiorità, in doppio cieco, in cui la associazione preconstituita BIC/FTC/TAF è stata confrontata con DTG + il backbone costituito dall'associazione FTC/TAF.

L'esito primario per entrambi gli studi era rappresentato dalla percentuale di pazienti in soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane. Il margine predefinito di non inferiorità era pari a -12% sulla differenza assoluta tra BIC/FTC/TAF ed il comparator nelle percentuali di pazienti che raggiungevano la soppressione virologica.

- ◆ 2 RCT condotti in pazienti HIV+ in soppressione virologica:
 - studio GS-US-380-1844 (Molina JM et al. 2018): RCT di non inferiorità, in doppio cieco, in cui lo switch alla associazione BIC/FTC/TAF è stato confrontato con la prosecuzione del trattamento con un regime a base di DTG+ABC/3TC;
 - studio GS-US-380-1878 (Daar ES et al. 2018): RCT di non inferiorità multicentrico, in aperto in cui lo switch a BIC/FTC/TAF è stato confrontato con la prosecuzione della terapia antiretrovirale a base di un inibitore delle proteasi, atazanavir (ATV) o darunavir (DRV), boosterato con ritonavir + il backbone costituito da FTC/TDF o ABC/3TC.

L'esito primario per entrambi gli studi era rappresentato dalla percentuale di pazienti con HIV RNA \geq 50 copie/ml a 48 settimane. Il margine predefinito di non inferiorità era pari a 4% sulla differenza assoluta tra BIC/FTC/TAF ed il comparator nelle percentuali di pazienti che raggiungevano l'esito primario.

Per tutti gli studi la durata programmata era di 144 settimane; per gli RCT condotti in pazienti naïve sono stati da poco (giugno 2019) pubblicati i dati a 96 settimane; per gli studi di switch sono pubblicati attualmente i risultati a 48 settimane.

Principali risultati

Studi in pazienti naïve (GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490)

Percentuale di pazienti in soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane (esito primario): in entrambi gli studi la associazione BIC/FTC/TAF è risultata non inferiore al comparator, rappresentato da dolutegravir associato ad un backbone costituito rispettivamente da ABC/3TC (studio GS-US-380-1489 o da FTC/TAF (studio GS-US-380-1490).

Nello studio GS-US-380-1489, la differenza assoluta tra il braccio bictegravir ed il braccio dolutegravir nella analisi per protocol (PP) è stata pari allo 0,7% dei pazienti, 95% CI da -1,4 a +2,8; nello studio GS-US-380-1490 la differenza assoluta tra i bracci (analisi PP) è stata pari a -0,7% dei pazienti, 95% CI da -2,6 a +1,2. Il margine predefinito di non inferiorità sulla differenza assoluta tra i bracci era pari a -12% per entrambi gli studi.

In entrambi gli studi i risultati osservati a 96 settimane hanno confermato quelli ottenuti a 48 settimane.

Il 10,6% dei pazienti trattati nell'ambito dello studio GS-US-380-1489 ed il 13% di quelli trattati nell'ambito dello studio GS-US-380-1490 ha interrotto il trattamento nelle prime 96 settimane. Per entrambi gli studi le principali motivazioni erano rappresentate da "decisione del paziente" e "perdita al follow up".

La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è risultata bassa e simile tra i bracci in entrambi gli studi [studio GS-US-380-1489: 0 pazienti nel braccio BIC e 5 pazienti (2%) nel braccio DTG; studio GS-US-380-1490: 6 pazienti (2%) nel braccio BIC e 5 pazienti (2%) nel braccio DTG].

La nausea è stata l'unico evento avverso per cui vi sono state differenze numericamente rilevanti tra i bracci in termini di segnalazioni. Tuttavia, la differenza è stata rilevata solo in uno dei 2 studi (studio GS-US-380-1489: comparsa di nausea nell'11% dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF rispetto al 24% dei pazienti trattati con DTG/ABC/3TC) ma non nell'altro studio (9% dei pazienti nel braccio BIC e 11% dei pazienti nel braccio DTG), dove il backbone nel braccio di confronto era diverso (FTC/TAF).

È importante notare che in entrambi gli studi non è stata condotta la valutazione statistica della differenza osservata negli eventi avversi, si tratta quindi di un'analisi esclusivamente descrittiva.

Nello studio GS-US-380-1489 si sono verificati 2 decessi nel braccio bictegravir mentre nello studio GS-US-380-1490 due pazienti sono deceduti nel braccio bictegravir e 3 nel braccio dolutegravir. Nessuno di questi eventi è stato considerato correlato al trattamento.

Studi di switch in pazienti virologicamente soppressi (GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878)

Percentuale di pazienti con ripresa della viremia (HIV RNA \geq 50 copie/ml) a 48 settimane (esito primario): in entrambi gli studi l'associazione BIC/FTC/TAF è risultata non inferiore al comparator, rappresentato, rispettivamente, da dolutegravir + ABC/3TC (GS-US-380-1844) o un inibitore delle proteasi boosted [atazanavir (ATV)/ritonavir o darunavir (DRV)/ritonavir] + il backbone costituito da FTC/TDF o ABC/3TC (GS-US-380-1878).

Nello studio GS-US-380-1844, la differenza assoluta tra il braccio bictegravir ed il braccio dolutegravir nella analisi PP è stata pari allo 0,4% dei pazienti, 95% CI da -1,1 a +2,2; nello studio GS-US-380-1878 la differenza assoluta tra i bracci (analisi PP) è stata pari allo 0,3% dei pazienti, 95% CI da -1,9 a +2,5. Il margine predefinito di non inferiorità sulla differenza assoluta tra i bracci era pari a +4% per entrambi gli studi.

A 48 settimane le percentuali di interruzioni del trattamento sono state simili tra gli studi:

- GS-US-380-1844: ha interrotto il trattamento il 5,3% (15/282) dei pazienti nel braccio BIC (6 per eventi avversi, 2 sono deceduti, 1 a causa dell'instaurarsi della gravidanza, 2 sono stati persi al follow up mentre 4 pazienti hanno interrotto per propria decisione) ed il 4,6% (13/281) nel braccio DTG (2 per gli eventi avversi, 1 a seguito dell'instaurarsi della gravidanza, 2 sono stati persi al follow up, 8 hanno interrotto per propria decisione);
- GS-US-380-1878: ha interrotto il trattamento il 5,5% (16/290) dei pazienti nel braccio BIC (1 paziente per inefficacia, 2 per gli eventi avversi, 1 è deceduto e 9 hanno interrotto per propria decisione) ed il 9% (26/288) nel braccio PI boosted (di cui nessuno per inefficacia, 1 è deceduto, 1 ha interrotto a causa degli eventi avversi e 14 per propria decisione).

Per quanto riguarda la tipologia e frequenza degli eventi avversi segnalati, solo nello studio GS-US-380-1844 è stata effettuata una valutazione statistica delle differenze osservate e gli unici eventi avversi per cui la differenza è risultata statisticamente significativa sono stati la nausea e la flatulenza.

In coerenza con quanto già osservato negli studi condotti nei pazienti naïve, nausea e la flatulenza sono risultate più frequenti nel braccio trattato con dolutegravir + ABC/3TC.

2.3 Cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha deciso di sospendere il parere rispetto all'inserimento in PTR di cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto in attesa di definire una raccomandazione che tenga conto del rapporto costo/opportunità per l'uso degli antipsicotici in tale setting.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Cariprazina è un nuovo principio attivo appartenente alla classe ATC N05AX – altri antipsicotici, analogamente a risperidone, paliperidone e aripiprazolo. A differenza di questi ultimi è disponibile unicamente per somministrazione orale.

Il farmaco può essere assunto indipendentemente dal cibo e prevede una titolazione della dose in un range tra 1,5 e 6 mg/die fino a raggiungere in mantenimento quella minima efficace.

Sia il principio attivo che i suoi metaboliti attivi, nei quali viene convertito dal sistema enzimatico del citocromo P450, prevalentemente ad opera dell'isoenzima CYP3A4, hanno una emivita lunga (cariprazina e desmetil-cariprazina tra 1 e 3 giorni; didesmetil-cariprazina fino a 2-3 settimane). Per tale motivo, la scheda tecnica del farmaco riporta che a causa della lunga emivita di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi, le variazioni di dose non si rifletteranno completamente nel plasma per diverse settimane. In conseguenza di ciò la risposta al trattamento e le reazioni avverse del farmaco debbono essere monitorate per diverse settimane dopo l'inizio del trattamento e dopo ogni variazione di dose. Sono, inoltre, riportate per lo stesso motivo avvertenze rispetto allo switch da altri antipsicotici a cariprazina e viceversa.

Il farmaco è stato registrato mediante procedura centralizzata con indicazione: "trattamento della schizofrenia in pazienti adulti".

La registrazione si è basata principalmente sui risultati di 4 RCT di fase III di cui 2 hanno valutato l'efficacia di cariprazina nel trattamento di breve periodo degli episodi acuti in pazienti adulti con diagnosi di schizofrenia (studio RGH-MD-04 e studio RGH-MD-05), uno nel trattamento prolungato al fine di prevenire la ricomparsa di episodi acuti (studio RGH-MD-06) ed uno nel trattamento prolungato, in pazienti stabili con predominanza di sintomi negativi (studio RGH-188-005).

Studi a breve termine (6 settimane di doppio cieco + 2 settimane di follow up) in pazienti adulti con schizofrenia ed un episodio acuto in corso

Gli studi RGH-MD-04 (Durgam S et al. 2015) e RGH-MD-05 (Kane JM et al. 2015) hanno arruolato complessivamente 1.063 pazienti adulti (età media 38 anni) con diagnosi di schizofrenia (paranoide, disorganizzata, catatonica e/o indifferenziata) secondo DSM-IV-TR da almeno 1 anno, almeno un episodio

psicotico che ha richiesto il ricovero o il cambio di terapia nell'ultimo anno (il numero medio di ospedalizzazioni correlate alla psicosi al baseline era di 7 nello studio 04 e di 3-4 nello studio 05); con episodio acuto in corso da meno di 2 settimane, CGI-S score ≥ 4 , PANSS total score 80-120 e uno score ≥ 4 in almeno 2 *item* dei sintomi positivi della PANSS (allucinazioni, comportamento allucinatorio, disorganizzazione del pensiero, sospetto/persecuzione).

Nello studio 04 sono state testate dosi fisse del farmaco (3 mg QD o 6 mg QD) ed era inoltre presente un braccio di trattamento con aripiprazolo (dose 10 mg QD).

Nello studio 05 sono state testate dosi flessibili di cariprazina: range 3-6 mg QD in un braccio e 6-9 mg QD nell'altro. La posologia più alta non è comunque stata registrata.

L'obiettivo degli studi RGH-MD-04 e RGH-MD-05 era di dimostrare la **superiorità di cariprazina rispetto al placebo**. Pur presentando un ulteriore braccio a trattamento attivo (aripiprazolo), lo studio 04 non era potenziato per un confronto diretto tra i trattamenti attivi.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione del PANSS total score a 6 settimane.

La variazione del CGI-S score medio a 6 settimane era il principale esito secondario; tra gli esiti secondari è stata, inoltre, valutata la percentuale di pazienti responder, ovvero in cui il PANSS total score si riduceva di almeno il 30% vs baseline.

Principali risultati:

Esito primario: variazione del PANSS total score a 6 settimane.

Studio RGH-MD-04 (dosaggi di cariprazina testati: 3 mg o 6 mg QD, N = 617 paz., ITT = 604 paz., PANSS total score medio al baseline: 96): entrambi i dosaggi di cariprazina sono risultati significativamente più efficaci del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline: -6,0 punti, 95%CI da -10,1 a -1,9 con il dosaggio di 3 mg e -8,8 punti, 95% CI da -12,9 a -4,7 con il dosaggio di 6 mg).

Studio RGH-MD-05 (dosaggi di cariprazina testati: dose flessibile 3-6 mg o 6-9 mg QD, N = 446 paz., ITT = 439 paz., PANSS total score medio al baseline: 96,3): entrambi i dosaggi sono risultati significativamente più efficaci del placebo (differenza assoluta vs placebo nella variazione del PANSS total score a 6 settimane vs baseline: per il dosaggio di 3-6 mg QD è stata pari a -6,8 punti, 95% CI da -11,3 a -2,4; per il dosaggio di 6-9 mg QD è stata pari a -9,9 punti, 95% CI da -14,5 a -5,3).

Esiti secondari:

Variazione del CGI-S score medio a 6 settimane (esito 2° principale):

Studio RGH-MD-04 (CGI-S score medio al baseline: 4,9): la differenza vs placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di cariprazina testati. Il punteggio medio si è ridotto di 1,4 punti con la dose di 3 mg/die e 1,5 punti con la dose di 6 mg/die vs una riduzione di 1 punto in media nel braccio placebo, con una differenza assoluta, rispettivamente di -0,4 punti (95% CI da -0,6 a -0,2) a favore del dosaggio più basso e di -0,5 punti (95% CI da -0,7 a -0,3) a favore del dosaggio più alto del farmaco. La riduzione del punteggio vs baseline è stata paragonabile nel braccio aripiprazolo (-1,4 punti vs baseline).

Studio RGH-MD-05 (CGI-S score medio al baseline: 4,9): la differenza vs placebo è risultata statisticamente significativa per entrambe le flex dose di cariprazina. Il punteggio medio si è ridotto di 1,4 punti con la dose di 3-6 mg/die e 1,6 punti con la dose di 6-9 mg/die vs una riduzione di 1 punto in media nel braccio placebo, con una differenza assoluta, rispettivamente di -0,3 punti (95% CI da -0,6 a -0,1) a favore del dosaggio più basso e di -0,5 punti (95% CI da -0,8 a -0,3) a favore del dosaggio più alto del farmaco.

Percentuale di responder (pazienti con una variazione del PANSS total score vs baseline $\geq 30\%$): solo nello studio RGH-MD-04 e limitatamente al dosaggio da 6 mg/die di cariprazina, la differenza nella percentuale di pazienti responder vs placebo è risultata statisticamente significativa: il 31,8% dei pazienti nel braccio cariprazina 6 mg vs il 19,5% dei pazienti nel braccio placebo [OR 2,0; 95% CI da 1,2 a 3,3], hanno avuto una riduzione del PANSS total score pari ad almeno il 30%.

Studi a lungo termine in pazienti adulti con schizofrenia stabilizzati

Studio RGH-MD-06 (Durgam S et al. 2016): ha arruolato 765 pazienti adulti (età 18-60 anni, media 38 anni) con diagnosi di schizofrenia secondo DSM-IV-TR da almeno 1 anno, istituzionalizzati per un episodio psicotico, in corso da meno di 4 settimane, con un PANSS total score 80-120 (media al baseline 91,3 punti) e uno score ≥ 4 in almeno 2 *item* dei sintomi positivi della PANSS (allucinazioni, comportamento allucinatorio, disorganizzazione del pensiero, sospetto/persecuzione). Erano esclusi i pazienti al primo episodio psicotico.

Lo studio prevedeva una fase iniziale in aperto in cui cariprazina è stata somministrata a dosi flessibili tra 3 e 9 mg/die per 8 settimane e, successivamente, a dosi stabili (3, 6 o 9 mg/die) per ulteriori 12 settimane (stabilizzazione). I pazienti potevano essere dimessi sulla base della valutazione dello sperimentatore dalle 2 alle 4 settimane dopo l'inizio del trattamento. I pazienti che rimanevano ricoverati sono usciti dallo studio per insufficiente risposta al trattamento o indisponibilità del caregiver.

Al completamento della fase in aperto i pazienti erano randomizzati a proseguire il trattamento con cariprazina alla dose assunta durante la stabilizzazione o ad assumere placebo per un periodo da 26 a 72 settimane (fase in doppio cieco).

Al fine della prosecuzione dello studio dalla fase iniziale nelle fasi successive i pazienti dovevano aver completato ciascuna fase e rispondere ai seguenti criteri:

- avere un PANSS total score ≤ 60 ;
- avere presentato una riduzione del PANSS total score vs baseline di almeno il 20%;
- avere un CGI-S score ≤ 4 ;
- presentare uno score ≤ 4 in ciascuno dei 7 *item* della PANSS (allucinazioni, disorganizzazione del pensiero, comportamento allucinatorio, sospetto/persecuzione, ostilità, comportamento non cooperante, scarso controllo degli impulsi);
- non presentare problemi di tollerabilità al trattamento.

Sono entrati nella fase in doppio cieco 200 pazienti dei 765 inizialmente arruolati, che sono stati seguiti ambulatorialmente. Obiettivo dello studio era, infatti, quello di valutare l'efficacia del trattamento a lungo termine con cariprazina nel prevenire le ricadute sintomatiche nei pazienti con schizofrenia.

L'esito primario dell'RCT in doppio cieco era rappresentato dal tempo alla prima ricaduta.

Principali risultati (fase in doppio cieco):

La durata media dell'esposizione è stata per cariprazina di $75,7 \pm 54,2$ giorni durante la fase in aperto e di 257 ± 184 giorni durante la fase in doppio cieco; per placebo (solo fase doppio cieco) è stata di $205,9 \pm 176,7$ giorni.

Alla randomizzazione, 14 dei 101 (13,8%) pazienti randomizzati al trattamento attivo assumeva cariprazina alla dose di 3 mg/die; 37/101 (36,6%) la dose di 6 mg/die e 50/101 (49,5%) la dose di 9 mg/die.

Nel report dello studio la percentuale di pazienti che ha avuto una ricaduta (**esito primario**), è stata del 24,8% dei pazienti con cariprazina vs 47,5% dei pazienti con placebo, HR 0,45, (95%CI; 0,28 a 0,73), mentre la mediana del tempo alla prima ricaduta (ricavabile dalla didascalia a commento della curva di incidenza cumulativa delle ricadute in funzione del tempo) era non calcolabile per cariprazina e di 296 giorni per placebo.

In particolare, rispetto ai criteri principali di ricaduta i risultati sono stati i seguenti:

- aumento del PANSS total score (20,8% dei pazienti con cariprazina e 43,4% dei pazienti con placebo)
- aumento del CGI-S score (4% dei pazienti con cariprazina e 28,3% pazienti con placebo)
- Score ≥ 4 negli item della PANSS valutati (10,9% dei pazienti con cariprazina e 25,3% con placebo)

Il Criterio «ospedalizzazione» ha pesato per l'8,9% dei pazienti con cariprazina e per il 9,1% dei pazienti con placebo.

Studio RGH-188-005 (Németh G et al. Lancet 2017): è un RCT in doppio cieco multicentrico che ha arruolato 461 pazienti adulti (età 18-65 anni, media 38 anni) con diagnosi di schizofrenia secondo DSM-IV-TR da almeno 2 anni, in condizioni di stabilità (ovvero, nessun ricovero per motivi psichiatrici, nessun episodio acuto, nessuna reclusione) da almeno 6 mesi, **predominanza dei sintomi negativi** da almeno 6

mesi (sulla base delle cartelle cliniche/valutazione dello sperimentatore), PANSS-factor score per i sintomi negativi (PANSS-FSNS) ≥ 24 punti (medio 27,5), score ≥ 4 in almeno 2/3 item specifici della PANSS per i sintomi negativi (appiattimento affettivo, disfunzione sociale, assenza di spontaneità, povertà dell'eloquio). Lo studio ha confrontato cariprazina alla dose fissa di 4,5 mg una volta al giorno con risperidone alla dose di 4 mg una volta al giorno. Lo studio aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità della cariprazina vs il comparator in questo setting di pazienti (pazienti stabili con schizofrenia e predominanza di sintomi negativi).

L'esito primario era rappresentato dalla variazione del punteggio PANSS-FSNS alla settimana 26 (o al momento della interruzione del trattamento) vs baseline.

Il principale esito secondario era rappresentato dalla variazione del Personal and Social Performance Scale (PSP) total score¹, uno score che misura la funzionalità personale e sociale del paziente.

Principali risultati:

Variazione del punteggio PANSS-FSNS alla settimana 26 vs baseline (esito primario): il punteggio si è ridotto di 8,9 punti nel braccio cariprazina e di 7,4 punti nel braccio risperidone, con una differenza assoluta tra i bracci, statisticamente significativa, di -1,5; (95%CI da -2,4 a -0,5 punti).

Variazione del PSP total score a 26 settimane (esito secondario principale): il punteggio è aumentato di 14,3 punti nel braccio cariprazina e di 9,7 punti nel braccio risperidone, con una differenza assoluta tra i bracci, statisticamente significativa, di +4,63 punti; (95% CI da +2,71 a +6,56 punti).

Il tasso di interruzioni del trattamento è stato pari a circa il 23% dei pazienti in entrambi i bracci, principalmente per eventi avversi e per ritiro del consenso.

La CRF dopo aver preso in esame le prove disponibili per cariprazina e dopo una approfondita discussione ha osservato che:

- diversi antipsicotici con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti sono stati registrati negli ultimi anni.
- complessivamente i dati disponibili sembrano indicare una efficacia sovrapponibile; non emergono infatti differenze di rilevanza clinica sul controllo dei sintomi e delle ricadute tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina. Inoltre tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili perlopiù alla scarsa compliance che i pazienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi [RS AHRQ 2017].
- i principi attivi attualmente disponibili presentano, tuttavia, un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (in termini di aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia), endocrinologici e cardiovascolari che possono ripercuotersi sulla compliance del paziente. Inoltre la clozapina presenta importanti eventi avversi ematologici che ne limitano l'impiego nella pratica clinica ai pazienti che non rispondono alle altre opzioni disponibili e che obbligano ad un monitoraggio della crasi ematica.
- per alcuni di questi farmaci, da più lungo tempo in commercio, sono disponibili farmaci equivalenti e questo determina notevoli differenze di prezzo tra loro.

Tenuto conto delle considerazioni sopra riportate, la CRF ha deciso di sospendere il parere rispetto all'inserimento in PTR di cariprazina per il trattamento della schizofrenia nell'adulto in attesa di definire una raccomandazione che tenga conto del rapporto costo/opportunità per l'uso prevalente degli antipsicotici in tale setting.

2.4 Tocilizumab nell'arterite di Horton

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dell'estensione d'indicazione terapeutica per il "trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti". Per tale indicazione AIFA ha riconosciuto il requisito di innovatività condizionata.

¹ Il punteggio va da 1 a 100. Punteggi più alti corrispondono a una migliore funzionalità.

La CRF concorda, inoltre, di affidare la definizione del posto in terapia del farmaco al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La CRF ha valutato positivamente le prove di efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento dell'ACG, ma ritiene necessario acquisire un parere del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia sul posto in terapia per questa indicazione specifica per le seguenti motivazioni:

- non esistono in commercio altri farmaci con questa specifica indicazione;
- nella pratica clinica corrente la terapia di riferimento è rappresentata da prednisone per via orale preceduto da cortisone per via endovenosa per 3 giorni, nei casi più gravi a rischio di cecità. La terapia con prednisone orale a dosi stabili viene proseguita per un mese dopo la risoluzione dei sintomi e la normalizzazione di VES e PCR e, successivamente, ridotta in modo graduale (LG EULAR-EVSG 2010 e BSR-BHPR 2010). Eventualmente può essere considerata l'aggiunta di un agente immunosoppressivo quale il metotrexato. La durata della terapia è variabile ed abitualmente compresa tra 1,5 e 3,5 anni;
- circa il 50% dei pazienti presenta una riaccensione durante la riduzione dello steroide o alla sua sospensione;
- l'update 2018 delle LG EULAR sulle vasculiti delle grandi arterie riporta raccomandazioni sull'uso del farmaco per tale indicazione (Hellmich B ARD 2019).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'ACG o arterite di Horton è una malattia rara. L'incidenza stimata per la nostra regione in un recente studio è di 5,8 nuovi casi su 100.000 abitanti di età ≥ 50 anni (IC 95%; 5,1 – 6,5), pari a 117 paz./anno in RER (Catanoso M ACR 2017).

Non esistono in commercio altri farmaci con questa specifica indicazione e nella pratica clinica corrente la terapia di riferimento è rappresentata da prednisone per via orale preceduto da cortisone per via endovenosa per 3 giorni, nei casi più gravi a rischio di cecità. La terapia con prednisone orale a dosi stabili viene proseguita per un mese dopo la risoluzione dei sintomi e la normalizzazione di VES e PCR e, successivamente, ridotta in modo graduale (LG EULAR-EVSG 2010 e BSR-BHPR 2010).

La durata della terapia è variabile ed abitualmente compresa tra 1,5 e 3,5 anni. La riaccensione della malattia si presenta in circa il 50% dei pazienti durante la riduzione dello steroide o alla sua sospensione.

Al fine di ridurre il dosaggio dello steroide gravato da inevitabili e pesanti effetti collaterali a lungo termine, può essere considerata l'aggiunta di un agente immunosoppressivo quale il metotrexato, nonostante le prove disponibili non ne confermino univocamente il beneficio.

L'RCT registrativo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di TCZ rispetto a placebo (PBO) e ha arruolato 251 paz. adulti con AGC di nuova diagnosi, recidivata o resistente. Lo studio prevedeva una fase in cieco di 52 sett. e una fase in aperto di 104 sett. per valutare la sicurezza, il mantenimento dell'efficacia di TCZ a lungo termine, analizzare il tasso di recidive e la necessità di proseguire con TCZ oltre le 52 settimane e acquisire informazioni sul potenziale effetto di risparmio degli steroidi a lungo termine.

La fase in cieco era preceduta da un periodo di *run in* della durata di 42 settimane in cui tutti i pazienti ricevevano prednisone per via orale ad un dosaggio stabilito dal ricercatore.

La fase in cieco prevedeva 4 gruppi di trattamento (2:1:1:1) e due tempistiche diverse di tapering dello steroide:

- **TCZ 162 mg sc ogni settimana (QW) + 26 sett di tapering steroide (n= 100 paz)**
- **TCZ 162 mg sc ogni 2 settimane (Q2W) + 26 sett di tapering steroide (n= 50 paz)**
- PBO QW + 26 sett di tapering steroide (n= 50 paz)
- PBO QW + 52 sett di tapering steroide (n= 51 paz)

Come esito primario, è stata valutata la percentuale di pazienti in remissione sostenuta trattati con TCZ (QW o Q2W) o con placebo con schema di riduzione dello steroide in 26 settimane. La remissione sostenuta era definita come l'assenza di *flares* clinici, VES stabilmente < 30 mm/h e PCR normale (< 1 mg/dl e valutata dalla 12° alla 52° sett. - 9 mesi -) in quanto l'indizione della remissione era prevista entro la 12° sett.

I principali esiti secondari erano: la percentuale di paz. in remissione sostenuta (dalla 12° alla 52° sett.) nel gruppo trattato con TCZ (QW o Q2W) e prednisone scalare in 26 settimane vs PBO con cortisone a scalare

in 52 sett. (valutazione di non inferiorità con margine -22,5%); tempo alla prima riacutizzazione e consumo complessivo di steroide alla 52° sett.

I paz. che assumevano dosi di prednisone comprese fra 60 mg e 20 mg entravano nello studio iniziando a scalare il cortisone in aperto ed entravano in cieco quando avevano raggiunto la dose di 20 mg; chi assumeva una dose < a 20 mg entrava direttamente nella fase in cieco.

I pazienti di nuova diagnosi rappresentavano in media il 46% del gruppo PBO e il 49% dei gruppi con TCZ mentre i paz. con ACG riacutizzata dal 54% e 48%, rispettivamente. La dose mediana di prednisone assunta all'entrata dello studio era di 35 mg/die (range 5-60 mg) nel braccio TCZ Q2W e 30 mg/die (range 5-60 mg) negli altri gruppi di trattamento. Il MTX era somministrato in associazione nell'11% dei paz. TCZ QW, nel 10% TCZ Q2W, nel 16% PBO + tapering in 26 sett. e 18% in PBO + tapering in 52 sett.

Risultati

- Alla 52° sett. la remissione sostenuta della malattia (esito 1°) è stata raggiunta dal 56% (56/100) del gruppo TCZ QW + tapering in 26 sett. e dal 53,1% (26/49) dei paz. con TCZ Q2W + tapering in 26 sett. rispetto al 14% (7/50) dei paz. del gruppo placebo + tapering in 26 sett. quindi TCZ somministrato per via sottocutanea ogni settimana associato a prednisone a scalare in 26 sett. si è dimostrato statisticamente superiore al solo prednisone a scalare in 26 sett. (diff. assoluta fra i due gruppi del 42% [IC95%: 18-66]).
- TCZ QW + tapering in 26 sett è risultato non inferiore nell'indurre una remissione sostenuta (esito 2°) (diff. assoluta 38,35% [IC95% 17,89-58,81] rispetto a placebo + steroide a scalare in 52 sett.
- Rispetto alle riacutizzazioni (esito 2° con analisi stratificata in base alla dose di prednisone al baseline ≤ 30 mg o > 30 mg al giorno) entrambi i gruppi trattati con TCZ hanno mostrato un rischio di flare significativamente più basso TCZ rispetto al gruppo di controllo con prednisone a scalare in 26 settimane (23% e 26,5% per TCZ QW e Q2W + tapering in 26 sett. rispettivamente vs 68% del gruppo placebo + tapering a 26 sett.). La stessa analisi che ha confrontato i gruppi TCZ con il gruppo di controllo del prednisone a scalare in 52 settimane ha mostrato una riduzione di rischio di flare statisticamente significativa nel solo gruppo TCZ QW + tapering in 26 sett., mentre il miglioramento numerico ottenuto nel gruppo TCZ Q2W + tapering in 26 sett. non ha raggiunto la soglia prestabilita per la significatività statistica.
- TCZ ha inoltre ridotto significativamente la dose cumulativa di steroide, anche se, alla 52° sett. circa il 50% dei pazienti trattati con questo farmaco aveva ancora necessità dello steroide.

Il recente aggiornamento delle LG EULAR sul trattamento delle vasculiti delle grandi arterie raccomandano di limitare l'uso di una terapia aggiuntiva (MTX o TCZ):

- ai pazienti che hanno già sviluppato o hanno un alto rischio di comparsa di effetti collaterali o complicanze correlati all'uso dello steroide, come osteoporosi, diabete, malattie cardiovascolari o glaucoma,
- ai pazienti resistenti o recidivanti al trattamento steroideo.

Le LG affermano che sebbene il rischio di recidiva sia elevato, un numero consistente di pazienti con ACG trattati in monoterapia con steroidi non va incontro a recidiva riuscendo a ridurre la dose dello steroide alle dosi target ritenute accettabili per il trattamento cronico (≤ 5 mg / die dopo 1 anno).

In fine, la LG considerata l'elevata prevalenza di comorbilità nella popolazione anziana affetta da ACG, ritiene che la decisione di utilizzare la terapia immunosoppressiva aggiuntiva nel singolo paziente debba essere bilanciata con i potenziali rischi di complicanze correlate al trattamento, come ad es. l'aumento del rischio di perforazioni intestinali riportate in pazienti con artrite reumatoide che riceve TCZ (Hellmich B ARD 2019).

La CRF considerati:

- i risultati dello studio,
- l'eterogeneità della popolazione inclusa (costituita da ACG di nuova diagnosi o riacutizzata in percentuale quasi sovrapponibile) che rendono difficile la definizione del reale valore terapeutico di TCZ nel trattamento dell'ACG,
- la conseguente difficoltà di stabilire in quale preciso momento della storia clinica del paziente si dovrà iniziare la somministrazione di questo farmaco (la scheda tecnica non precisa tale punto),

- le raccomandazioni delle LG EULAR,
dopo ampia discussione, decide di affidare la definizione del posto in terapia del farmaco al Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia.

2.5 Semaglutide per il trattamento del diabete mellito di tipo 2

Argomento non discusso e rimandato alla prossima riunione.

2.6 Idrocortisone per l'insufficienza surrenalica nei bambini ed adolescenti

Argomento non discusso e rimandato alla prossima riunione.

TEMATICHE DI TERAPIA E DI ASSISTENZA FARMACEUTICA:

3.1 Acidi grassi omega-3: abolizione della Nota AIFA 94

La CRF ha recepito la decisione assunta da AIFA di abolire la nota 94 per la prescrizione a carico del SSN degli acidi grassi omega 3 in prevenzione secondaria nei pazienti con SCA recente (G.U. n. 144 del 21 giugno 2019) ed aggiorna di conseguenza il PTR.

Tale decisione è motivata dall'esito del riesame da parte del CHMP di EMA delle prove di efficacia disponibili attualmente per gli acidi grassi omega 3 (omega 3 PUFA) nel ridurre il rischio di mortalità precoce nei pazienti con SCA recente, che ne ha indicato l'assenza di beneficio. Di conseguenza EMA ha proposto che tale indicazione terapeutica venga rimossa da tutti gli RCP dei medicinali a base di questi principi attivi.

In attesa che tale decisione divenga realmente operativa, AIFA ha disposto l'abolizione della relativa nota prescrittiva. Di conseguenza gli omega 3 PUFA non sono più rimborsati dal SSN per tale indicazione.

3.2. Belimumab aggiornamento rispetto alle seguenti richieste pervenute alla Segreteria Scientifica della CRF:

1. modifica del posto in terapia nel trattamento del LES
2. autorizzazione della UO di Nefrologia AOUBO come Centro per la prescrizione di belimumab nella Lupus nefrite

Rispetto al punto 1, la richiesta di aggiornamento del posto in terapia di belimumab nel trattamento del LES (Doc RER n 185 gennaio 2019) è stata inoltrata da un componente del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia, in seguito all'aggiornamento 2019 delle LG EULAR sulla gestione del LES (Fanouriakis A ARD 2019).

La CRF ritiene che tale proposta vada discussa e condivisa con tutti i componenti del GdL e solo successivamente presentata alla CRF per un parere.

Rispetto al punto 2, premesso che:

- il LES è una malattia sistemica che coinvolge potenzialmente tutti gli organi e apparati dell'organismo;
- le indicazioni autorizzate per Benlysta® nelle formulazioni endovenosa e sottocutanea ne prevede l'impiego come "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";
- attualmente l'RCP di Benlysta® non ne raccomanda l'uso nella nefrite lupica attiva grave (paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) in quanto gli studi registrativi a supporto della registrazione europea (Studi BLYSS) hanno escluso dall'arruolamento i pazienti con tali caratteristiche;
- le LG "2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus" come trattamento della nefrite lupica raccomandano esclusivamente l'uso di farmaci come micofenolato o ciclofosfamide in fase acuta e di micofenolato nel mantenimento (Fanouriakis A et al. Ann Rheum Dis 2019;78:736–745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089);
- attualmente gli unici dati disponibili su pazienti con concomitante interessamento renale non "grave" trattati con belimumab, pur promettenti, derivano da analisi post-hoc degli studi BLYSS

- è in corso un RCT (A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in Adult Subjects With Active Lupus Nephritis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01639339) per il quale la data stimata di completamento è il 5 febbraio 2020.

La CRF considerato che la Lupus Nefrite isolata è una condizione clinica estremamente rara, mentre è frequente l'interessamento renale nel contesto sistemico della malattia, in attesa dei risultati del sopraccitato studio, ritiene di non accogliere la richiesta e raccomanda una gestione dei pazienti con interessamento renale congiuntamente con i Colleghi Reumatologi, già abilitati alla prescrizione.

VARIE ED EVENTUALI:

4.1. Aggiornamento del Documento PTR N. 182 “Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare”

DECISIONE DELLA CRF

Viene inserito in PTR l'aggiornamento del Documento N. 182 “Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare” che recepisce le nuove condizioni negoziali di questi farmaci alla luce della rinegoziazione delle stesse presso AIFA.

4.2. Eliminazione del documento PTR n. 106 “Linee guida terapeutiche n. 1: "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave: il posto in terapia di Ustekinumab”

DECISIONE DELLA CRF

A seguito della pubblicazione dell'aggiornamento di maggio 2019 del Documento PTR n. 94 “Linee guida terapeutiche 1 trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici”, approvato nella riunione del 20 giugno us, tenuto conto del fatto che ai fini della revisione del documento e della collocazione dei nuovi farmaci biologici (guselkumab, brodalumab) è stato riconsiderato il posto in terapia anche dei farmaci biologici disponibili da più tempo tra cui anche ustekinumab, la CRF decide di eliminare il documento PTR n.106 che riguardava specificamente ustekinumab in quanto superato.

4.3. Calendario riunioni CRF settembre-dicembre 2019

È stato approvato il calendario delle riunioni della CRF per il periodo settembre-dicembre 2019.

4.4 Eliminazione dal PTR dei farmaci Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) e Dasabuvir (Exviera®)

DECISIONE DELLA CRF

A seguito della comunicazione di AbbVie della cessata produzione delle specialità medicinali Viekirax® ed Exviera®, AIFA ha proceduto alla chiusura del registro per l'indicazione “trattamento dell'epatite C cronica negli adulti”, a partire dalla data del 01/07/2019. Di conseguenza a partire da questa data non possono essere iniziati nuovi trattamenti con i farmaci Viekirax® ed Exviera® mentre gli accordi di condivisione del rischio (MEA) applicati al registro restano attivi per i trattamenti con data di prima dispensazione farmaco antecedente al 01/07/2019.

Alla luce di quanto sopra premesso, la CRF decide di escludere dal PTR i farmaci Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir associazione precostituita e Dasabuvir e di conseguenza aggiorna il doc PTR n.229 “Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C”.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 18 settembre 2019