



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 20 giugno 2019 ore 14:30 - 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Rossana De Palma, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Partecipano inoltre alla riunione per la trattazione del punto 1.1 dell'OdG: la Prof.ssa Maria Cristina Merigiola e la Dott.ssa Valentina Solfrini.

1.1 Definizione di un percorso per la prescrizione di farmaci off-label per persone con disforia di genere: valutazione degli schemi terapeutici utilizzati

Attraverso il confronto con il Centro di riferimento regionale per il trattamento delle disforie di genere (U.O. Ginecologia e Fisiopatologia della riproduzione umana dell'AOU di Bologna) in cui sono stati approfonditi in particolare i regimi terapeutici che vengono utilizzati nelle persone con diagnosi di disforia di genere durante la fase di transizione, la CRF propone che:

- per la transizione Female to Male (FtM) sia adeguato assicurare la disponibilità delle seguenti formulazioni di testosterone:
 - testosterone undecanoato per somministrazione intramuscolare
 - testosterone transdermico, in gel per applicazione cutanea (multidose con erogatore / bustine)
- per la transizione Male to Female (MtF) in cui i protocolli in uso prevedono la associazione di un estrogeno + un antiandrogeno:
 - l'estrogeno di scelta è il 17beta-estradiolo (E2), per cui d'accordo con il Centro di riferimento regionale si ritiene adeguato assicurare la disponibilità della formulazione orale (comprese da 2 mg) e di una formulazione transdermica, sotto forma di gel cutaneo o spray;
 - per quanto riguarda gli antiandrogeni, si ritiene adeguato assicurare la disponibilità degli agonisti GnRH leuprorelina e triptorelina, in formulazione depot mensile e, tra gli antiandrogeni orali, di ciproterone acetato.

Le persone con disforia di genere non si riconoscono nel sesso biologico, attribuito alla nascita.

La normativa dello Stato italiano riconosce alle persone che presentano tale condizione la possibilità di ricevere supporto psicologico e assistenza medica al fine di avviare un percorso che le porterà, se lo ritengono, sia ad un cambio del sesso anatomico che anagrafico (previa sentenza del tribunale civile).

L'intervento chirurgico necessario al cambio anatomico del sesso è già da alcuni anni ricompreso nei LEA e viene eseguito presso centri di riferimento individuati sul territorio nazionale, al termine di un percorso complesso di preparazione all'intervento che comprende terapie ormonali adeguate alla modifica dei caratteri sessuali secondari.

La terapia farmacologica ormonale è necessaria sia durante la fase di transizione in cui la persona inizia ad assumere le caratteristiche fenotipiche del sesso opposto che successivamente all'intervento chirurgico – per chi vi si sottopone – al fine di mantenere l'assetto ormonale tipico del sesso acquisito.

Mentre nel periodo post-intervento chirurgico la terapia ormonale rientra in regime di rimborsabilità SSN in quanto da considerare come terapia sostitutiva, nel periodo di transizione si configura come un utilizzo off label in pazienti domiciliari, pertanto come tale extra LEA. Attualmente nella nostra Regione esistono quindi difficoltà da parte di tali pazienti ad avere i trattamenti ormonali di cui necessitano a carico del SSN e le varie realtà locali rispondono alle pressanti richieste di tali pazienti in modo non omogeneo. Per tale ragione del tutto recentemente è stata rivolta, da parte di una rappresentanza di pazienti, una formale richiesta di avere le terapie ormonali a carico del SSN in tutte le fasi del percorso clinico che caratterizza il cambio di sesso.

La CRF ha quindi ricevuto il mandato di individuare i regimi terapeutici da rendere disponibili per la transizione da maschio a femmina (male to female, MtF) o da femmina a maschio (female to male, FtM).

La CRF ha effettuato tale valutazione in collaborazione con il Centro di riferimento regionale per il trattamento delle disforie di genere (U.O. Ginecologia e Fisiopatologia della riproduzione umana dell'AOU di Bologna).

Durante la valutazione sono emersi i seguenti elementi:

- per la terapia cross-sex durante la transizione FtM: l'obiettivo è quello di ottenere la regressione dei caratteri sessuali secondari femminili e la comparsa di quelli maschili. La terapia si basa quindi sulla somministrazione di testosterone; le LG raccomandano di utilizzare una formulazione idonea a mantenere livelli costanti e vicini a quelli fisiologici per il sesso maschile, senza causare accumulo né oscillazioni nell'arco della giornata. Le principali formulazioni utilizzate in funzione di ciò sono il testosterone undecanoato soluzione iniettabile per somministrazione i.m. (posologia: 1000 mg im ogni 10-12 settimane) oppure il testosterone in gel transdermico (bustine o dispenser multidose; posologia: 25-50 mg/die);
- per la terapia cross-sex durante la transizione MtF: l'obiettivo è quello di ottenere la regressione dei caratteri sessuali secondari maschili e la comparsa di quelli femminili. A tal fine si associa un antiandrogeno con un estrogeno.

Tra gli antiandrogeni gli analoghi GnRH (triptorelina o leuprorelina) in formulazione a somministrazione mensile, sono considerati quelli con il miglior rapporto efficacia/sicurezza mentre il ciproterone acetato per os (posologia: 25-50 mg/die) riveste un ruolo residuale (20% dei pazienti circa).

Tra gli estrogeni il farmaco richiesto è il 17beta-estradiolo (E2) in formulazione orale (per persone di età inferiore a 40 anni) o in formulazione trans dermica - gel o spray (per persone di età > 40 o con fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso), in quanto le formulazioni transdermiche sembrano associarsi ad un rischio tromboembolico più basso rispetto alle formulazioni orali.

2.1 Valutazione farmaci: aggiornamento sulle valutazioni GReFO

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO/REFRATTARIO

DECISIONE DELLA CRF

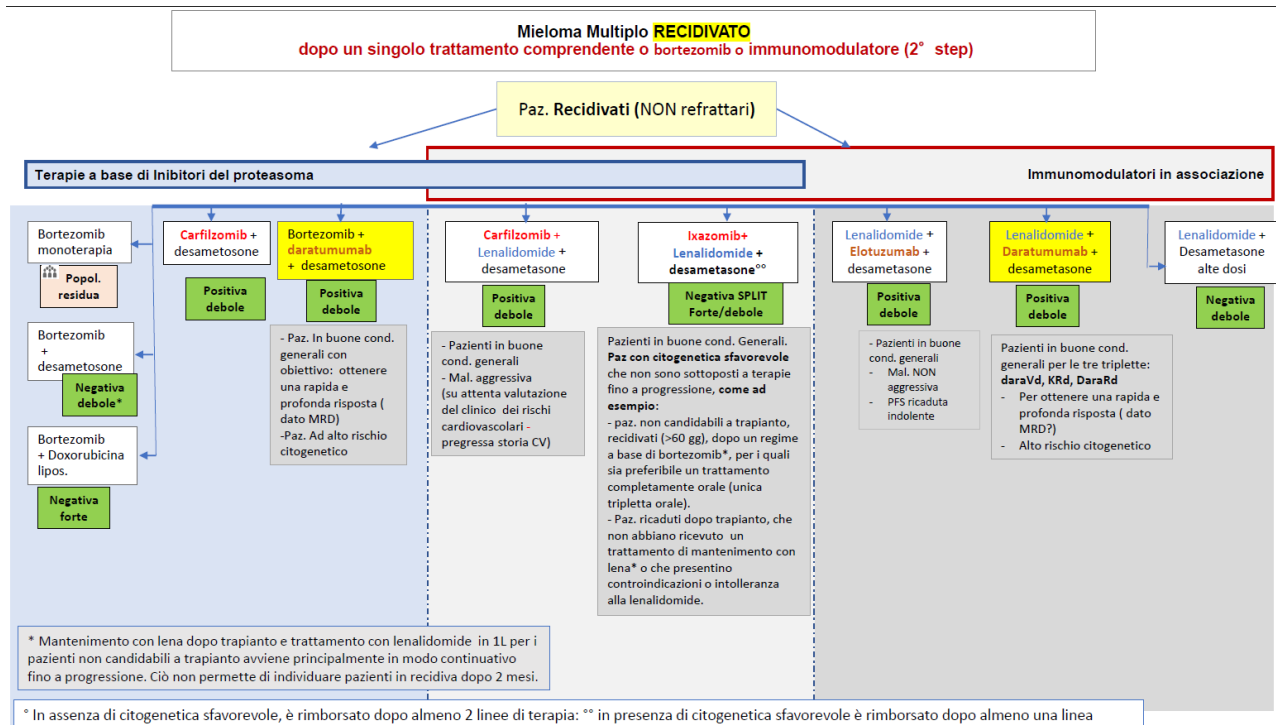
La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di ixazomib in associazione a lenalidomide e desametasone e approva le raccomandazioni formulate dal panel GReFO per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia, distinte sulla base del profilo citogenetico, in accordo ai criteri di rimborsabilità AIFA. Di seguito si riportano le raccomandazioni del Panel GREFO.

Trattamento: ixazomib + lenalidomide + desametasone (in presenza di citogenetica sfavorevole)

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, in presenza di citogenetica sfavorevole [del 17p, t(4;14), t(14-16)], recidivato *dopo almeno una precedente* linea di terapia, **ixazomib in associazione a lenalidomide e desametasone NON deve/NON dovrebbe essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA SPLIT (forte/debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

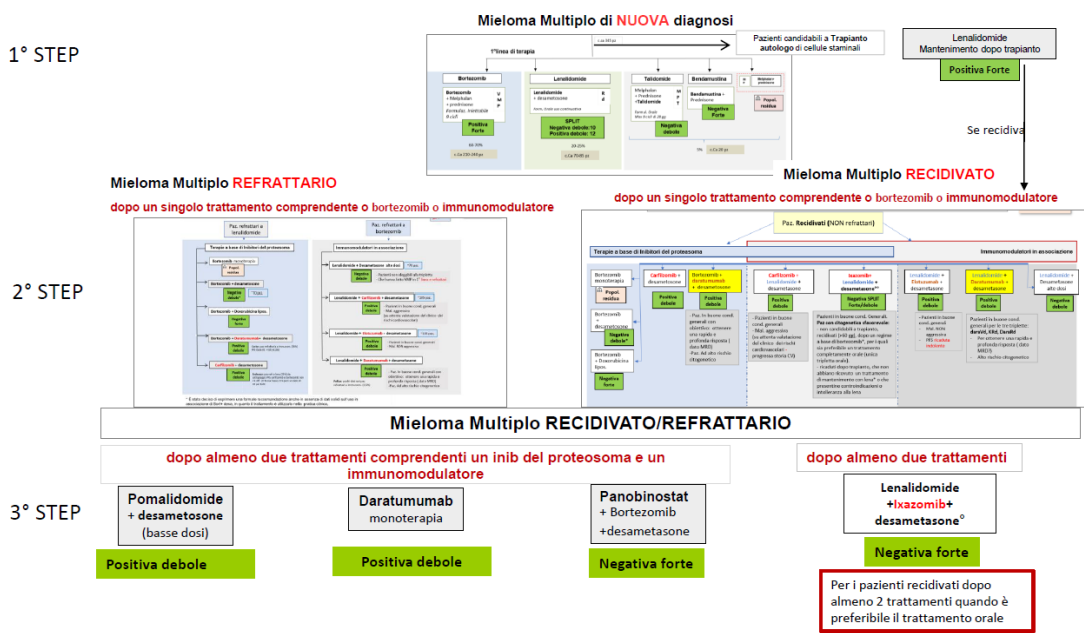
Treatment: ixazomib + lenalidomide + desametasone (in assenza di citogenetica sfavorevole)

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con mieloma multiplo, in assenza di citogenetica sfavorevole [del 17p, t(4;14), t(14-16)], recidivato, *dopo almeno due precedenti linee* di terapia, **ixazomib in associazione a lenalidomide e desametasone NON deve essere utilizzato**”.

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

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.



In assenza di dati di sequenza disponibili in letteratura non è possibile formulare raccomandazioni stringenti su: Kd, KRd, eIoRd, daraRd, daraVd. La scelta dei farmaci nelle linee successive, potrà avvenire sulla base delle conoscenze specifiche del farmaco e delle condizioni cliniche del paziente e dei trattamenti effettuati precedentemente.

Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO, NON PRECEDENTEMENTE TRATTATO

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR della estensione dell’indicazione terapeutica di “obinutuzumab in associazione a chemioterapia, seguito da obinutuzumab come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato” e approva le raccomandazioni elaborate dal Panel GRFO sui due anticorpi monoclonali anti CD20 disponibili, obinutuzumab e rituximab, come di seguito riportate:

Trattamento: obinutuzumab + chemioterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da Linfoma Follicolare in stadio avanzato con indice prognostico FLIPI intermedio/alto (2-3), non precedentemente trattato, **obinutuzumab in associazione a chemioterapia**, come terapia di induzione seguita da obinutuzumab in mantenimento, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

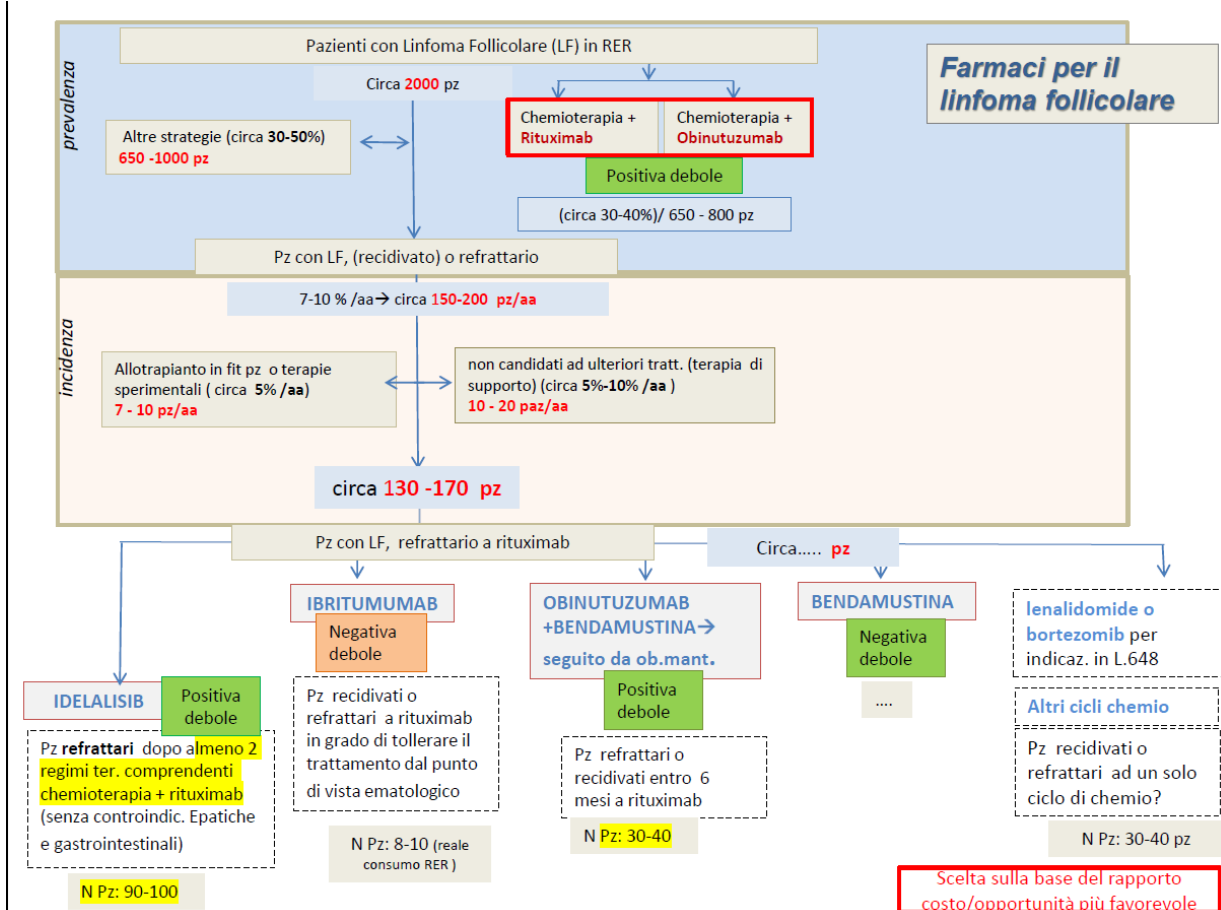
Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

Trattamento: rituximab + chemioterapia

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da Linfoma Follicolare in stadio avanzato con indice prognostico FLIPI intermedio/alto (2-3), non precedentemente trattato, **rituximab in associazione a chemioterapia**, come terapia di induzione seguita da rituximab in mantenimento, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento.

Il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anticorpo monoclonale anti CD-20 (rituximab o obinutuzumab), si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del rapporto costo/opportunità.

LINFOMA NON HODGKIN A CELLULE B AGGRESSIVI, RECIDIVATI PIÙ VOLTE O REFRATTARI

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di Pixantrone per il trattamento dei Linfomi Non-Hodgkin (LNH) a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari, in accordo alla raccomandazione formulata dal Panel GREFO.

Trattamento: Pixantrone

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da Linfomi Non-Hodgkin (LNH) a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari, **Pixantrone non deve essere utilizzato**”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **INCERTO**.

2.2 Biosimilare del pegfilgrastim: valutazione ai fini dell'inserimento in PTR

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di inserire in PTR il biosimilare di pegfilgrastim, Pelgraz[®], mantenendo il posto in terapia di tale farmaco come da Doc PTR n. 21 Documento relativo a pegfilgrastim.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Pegfilgrastim è un derivato pegilato del filgrastim ottenuto mediante legame covalente con una molecola di polietilene glicole (PEG) del peso molecolare pari a 20 KDa: il legame con il PEG prolunga la durata di azione di filgrastim, riducendone la clearance renale. Pelgraz[®] è il biosimilare di pegfilgrastim (Neulasta[®]) ed entrambi sono indicati nella “riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)” ad una posologia di 6 mg (una singola siringa preriempita) per ciascun ciclo di chemioterapia. Come Neulasta[®] anche Pelgraz[®] è classificato in fascia A PHT RRL su prescrizione di specialisti ospedalieri e oncologi ed ematologici su piano terapeutico standard AIFA. La Regione ER ha mantenuto i centri prescrittori precedentemente individuati quando il farmaco era prescrivibile su Nota AIFA, ora abolita.

Pelgraz[®] è approvato da EMA con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC) e la sua autorizzazione, è avvenuta dopo la valutazione della qualità del prodotto, della sua efficacia e sicurezza nel rispetto delle linee guida EMA generali “Guideline on similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev1. 2015; EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1 2015) e specifiche sui fattori di crescita dei granulociti (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005) esistenti, applicando l'esercizio di comparabilità.

L'EMA conclude la sua valutazione affermando che sulla base dei dati di qualità, efficacia e sicurezza valutati dal CHMP la biosimilarità fra Neulasta[®] e Pelgraz[®] è dimostrata per l'indicazione terapeutica oggetto della domanda.

La CRF ha valutato positivamente il dossier EMA del biosimilare di pegfilgrastim, Pelgraz[®].

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, Pelgraz[®] è stato confrontato con lotti di pegfilgrastim originator prodotto in EU (Neulasta[®]) e lotti prodotti in USA. L'esito delle valutazioni relative alla qualità della molecola, alla attività biologica, agli eccipienti impiegati, alla formulazione e alla stabilità hanno permesso di confermare la sovrapposibilità del biosimilare all'originator rispetto a tali parametri.

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

- un RCT di fase I (PK/PD study APO-Peg 02), su 66 volontari sani per valutare il profilo di bioequivalenza cinetica e farmacodinamica del biosimilare rispetto all'originator prodotto in USA;

- un RCT di fase I aggiuntivo (PK/PD study 154-14) per confermare la bioequivalenza cinetica del biosimilare con l'originator prodotto in EU;
- un RCT di fase III, multicentrico a 3 bracci (Pelgraz[®], Neulasta[®] US o Neulasta[®] EU) di equivalenza che ha valutato efficacia e sicurezza di Pegfilgrastim biosimilare in pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante (TAC) dopo resezione chirurgica per tumore alla mammella (*Desai K et al. Exp Hematol Oncol 2018;7:22*).

3.1 Tematiche di terapia e di assistenza farmaceutica: criticità rispetto alla definizione della lista di trasparenza regionale sui farmaci oppioidi a brevetto scaduto per il dolore

La CRF era stata informata dell'intenzione, a livello regionale, di effettuare una ricognizione sui farmaci oppioidi con brevetto scaduto per il trattamento del dolore, mai inseriti nella lista di trasparenza AIFA, dal momento che alcuni farmaci della stessa categoria terapeutica (es. fentanil cerotti, tramadolo) da tempo sono presenti nella lista di trasparenza regionale.

Dall'analisi effettuata emerge che tale classe di farmaci viene erogata sia in assistenza convenzionata che mediante la distribuzione diretta; per quanto riguarda le formulazioni transdermiche sono tutte matrici, ma ci sono delle differenze nelle schede tecniche dei prodotti in termini di indicazioni e modalità di uso, derivanti dal processo autorizzativo nazionale dei farmaci per il dolore e non centralizzato EMA.

Inoltre per alcuni farmaci (es. oxicodone) la differenza di prezzo tra il prodotto brand e il generico è molto elevata.

La CRF chiede da un lato di verificare con AIFA la motivazione per la quale questa classe di farmaci non è mai stata inserita in lista di trasparenza per poi eventualmente procedere sull'opportunità di un aggiornamento della lista regionale di trasparenza. La CRF suggerisce che i servizi farmaceutici provvedano a informare e coinvolgere, con opportuni interventi, il medico di medicina generale nella prescrizione di farmaci a brevetto scaduto.

4. Varie eventuali: modifiche al piano terapeutico dei farmaci per la BPCO

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva le seguenti modifiche apportate al Documento PTR n. 319 "Piano terapeutico regionale per la prescrizione della triplice terapia LABA/LAMA/ICS nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)":

- inserimento nel box in cui viene riportato il valore del rapporto FEV_1/FVC della specifica che il valore diagnostico per BPCO di tale rapporto è $<0,70$;
- nello stesso box la frase "i pazienti già in terapia con una associazione di un LABA, un LAMA e un ICS in cui NON È STATA eseguita la spirometria, dovranno essere valutati dallo specialista entro 6 mesi per la conferma diagnostica e la formulazione di una proposta terapeutica" viene modificata in "I pazienti già in terapia con una associazione di un LABA, un LAMA e un ICS in cui NON È DISPONIBILE la spirometria, dovranno essere valutati dallo specialista entro 6 mesi per la conferma diagnostica e la formulazione di una proposta terapeutica", per ricomprendere la casistica in cui il risultato della spirometria pur essendo questa stata eseguita non sia disponibile all'atto della prescrizione;
- infine, a fianco delle associazioni di principi attivi è stato inserito un check box, in modo da semplificare al clinico la indicazione della associazione prescelta all'atto della prescrizione.

4.1 Varie ed eventuali: approvazione documento sul trattamento della psoriasi

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento del Documento PTR n. 94 "Linee guida terapeutiche /1 Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici" che contiene l'aggiornamento della raccomandazione relativa al quesito 5, discusso nella riunione di maggio.

4.2 Varie ed eventuali: condivisione delle osservazioni di alcuni specialisti del Gruppo SCA rispetto alla raccomandazione già approvata sul ruolo in terapia di cangrelor nei pazienti con coronaropatia sottoposti a PCI

In seguito alla approvazione da parte della CRF e pubblicazione della seguente raccomandazione sul ruolo in terapia di cangrelor:

Duplica terapia antiaggregante iniziata con ASA + cangrelor per via ev.

Il GdL concorda che:

cangrelor (inibitore endovenoso del recettore P2Y12) può essere considerato in aggiunta ad ASA e in sostituzione di P2Y12 inibitori orali, ai fini di ottenere la antiaggregazione, in pazienti con SCA STEMI/NSTEMI da sottoporre ad angioplastica, in cui la somministrazione dei farmaci orali al momento della PCI non sia possibile (es. pazienti con nausea e/o vomito, con ipotensione marcata o in shock cardiogeno, ovvero pazienti intubati dopo arresto cardiaco), ma per i quali sia comunque ragionevole ipotizzare di poter proseguire la antiaggregazione per via orale una volta conclusa l'infusione.

La prescrizione deve essere effettuata attraverso la compilazione della Scheda AIFA cartacea.

alcuni componenti del Panel hanno proposto le seguenti modifiche/integrazioni che il Coordinatore ha sottoposto alla Commissione Regionale del Farmaco al fine di valutarne l'eventuale accoglimento:

- una prima proposta prevedeva la seguente integrazione del testo della raccomandazione:

“Il GdL concorda che:

cangrelor può essere considerato in aggiunta ad ASA, in sostituzione dei P2Y12 inibitori orali, ai fini di ottenere la antiaggregazione in pazienti con SCA STEMI/NSTEMI da sottoporre ad angioplastica, in cui la somministrazione dei farmaci orali al momento della PCI non sia possibile o verosimilmente inefficace (es. pazienti con nausea e/o vomito, con ipotensione marcata o in shock cardiogeno, ovvero i pazienti intubati dopo arresto cardiaco) ovvero non auspicabile in relazione al rischio ischemico del paziente o della procedura di angioplastica.

La prescrizione deve essere effettuata attraverso la compilazione di una Scheda AIFA cartacea.”

Commento della CRF: la non possibilità di somministrare un P2Y12 orale include anche i casi in cui la somministrazione orale non è praticabile per verosimile inefficacia.

Per quanto riguarda la condizione in cui la via orale è “non auspicabile in relazione al rischio ischemico del paziente o della procedura di angioplastica” la CRF osserva che pur essendo questa una situazione prevista dalla indicazione registrata di cangrelor non rientra nei criteri di eleggibilità definiti dalla Scheda di prescrizione AIFA cartacea e quindi nelle condizioni di rimborsabilità SSN del farmaco;

- una seconda proposta ha individuato i seguenti ulteriori ambiti in cui secondo i proponenti cangrelor potrebbe avere un ruolo nella pratica clinica:
 - a. qualora sia necessario ottenere una rapida antiaggregazione piastrinica e la somministrazione di inibitori della glicoproteina GpIIb/IIIa (GPI) sia ritenuta non indicata per elevato rischio emorragico.

Commento della CRF: la CRF ha osservato che il farmaco non possiede attualmente prove a supporto di tale indicazione, che non è rimborsabile. Infatti:

- nessuno studio ha confrontato direttamente cangrelor con gli inibitori GpIIb/IIIa;
- la non indicazione all'uso dei GP inibitori non era un criterio di arruolamento nei principali studi registrativi di cangrelor e questi farmaci erano, invece, consentiti per il bail out nei pazienti che durante la PCI presentavano la formazione di nuovi trombi o in cui il trombo preesistente non veniva rimosso in modo efficace;

- b. vi sia una chiara instabilità ischemica (dolori subentranti/ischemia ongoing) in pazienti avviati a cardiocirurgia in urgenza (entro 24 ore)

Commento della CRF: rispetto a questo punto si osserva che la durata massima, prevista dalla Scheda tecnica, della infusione di cangrelor è di 4 ore pertanto se l'intervento di cardiocirurgia fosse successivo, ci si troverebbe nella condizione di non poter proseguire l'infusione e di dover comunque ricorrere ad altra strategia per sottoporre a doppia antiaggregazione il paziente.

Di conseguenza la CRF non ritiene di avallare tale tipo di utilizzo;

- c. bridge a chirurgia non cardiaca maggiore in pazienti con stent coronarico entro 1 mese dall'impianto nei quali sia necessario sospendere tutta o in parte la terapia antiaggregante

piastrinica orale in previsione di intervento chirurgico non differibile e ad elevato rischio emorragico

Commento della CRF: si tratta di un impiego off label, per cui sono in corso studi. La CRF raccomanda pertanto che pazienti che rientrano in tale casistica vengano arruolati negli studi clinici in corso.

Per le motivazioni sopra riportate, la CRF conferma la raccomandazione sull'uso di cangrelor approvata con Det. n. 6976 del 17/04/2019 e aggiorna il Doc PTR n.169 Documento di indirizzo "Terapia antitrombotica nelle Sindromi coronariche acute (SCA)" elaborato dal Gruppo multidisciplinare regionale.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 22 luglio 2019