



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 11 aprile 2019 ore 14:30 - 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Dott. Giorgio Mazzi, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Ricconi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

▪ **TEMATICHE DI CARATTERE GENERALE**

AGGIORNAMENTI SU ESITI GARA FARMACI BIOSIMILARI

È stato presentato alla CRF l'esito della gara regionale RER di marzo 2019, per i biosimilari di adalimumab. Le ditte aggiudicatrici dell'accordo quadro per la fornitura del farmaco nelle Aziende Sanitarie sono state, nell'ordine: Sandoz, Biogen Italia e Amgen con le rispettive specialità Hyrimoz[®], Imraldi[®] e Amgevita[®] ai seguenti prezzi unitari senza IVA: Hyrimoz[®] 40 mg 63,50 €, Imraldi[®] 40 mg 64,03 €, Amgevita[®] 75,61 €. La ditta AbbVie, titolare del farmaco originator, non ha partecipato alla gara.

▪ **VALUTAZIONE FARMACI**

FOLLITROPINA DELTA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza di follitropina delta ha espresso le seguenti considerazioni:

- lo studio registrativo ha dimostrato la non inferiorità di follitropina delta rispetto a follitropina alfa in termini di efficacia sugli esiti coprimari (tasso di gravidanza in corso e tasso di impianto in corso). Per quanto riguarda la sicurezza, i casi di OHSS (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*) sono risultati numericamente inferiori, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica;
- nello studio di estensione la follitropina delta, pur essendo prodotta su linee cellulari fetali di retina umana, non ha dimostrato, in un'analisi però di tipo descrittivo, una differente immunogenicità rispetto alla follitropina alfa;
- una sola AUSL ad oggi è in grado di utilizzare il farmaco secondo quanto riportato in scheda tecnica, ovvero ha disponibilità dello specifico test diagnostico: ELECSYS AMH Plus immunoassay, per la determinazione della concentrazione sierica dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) al fine di stabilire la dose giornaliera individuale da somministrare. Dal momento che le altre realtà aziendali non sono dotate dello strumento diagnostico previsto dalla scheda tecnica del farmaco, una eventuale introduzione di questo specifico test comporterebbe un aggravio organizzativo ed economico rispetto alla situazione esistente;
- rispetto alla follitropina alfa, con cui il farmaco si è confrontato nello studio registrativo e ai suoi biosimilari già disponibili presso le Aziende sanitarie della Regione ER, follitropina delta presenta un prezzo di cessione ospedaliera superiore.

La CRF considerato che il valore terapeutico aggiuntivo del farmaco è di fatto riconducibile essenzialmente alla possibilità di somministrarlo a dosi fisse, ma che tale modalità è vincolata all'uso di un test diverso da quello attualmente in dotazione nella maggior parte delle aziende della RER, e che i test attualmente in uso nelle realtà aziendali per la rilevazione della concentrazione sierica dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) non sono raccomandati nella scheda tecnica del farmaco, decide di non inserire la follitropina delta in PTR.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La Follitropina delta è un nuovo FSH ricombinante umano che, a differenza delle altre follitropine disponibili (alfa e beta), è prodotta a partire da linee cellulari fetali di retina umana (PER.C6®). È indicata nella "Stimolazione ovarica controllata per lo sviluppo di follicoli multipli nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), come la fecondazione in vitro (IVF) o un ciclo di iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)"; è stata classificata da AIFA in classe A nota 74, PHT, Piano terapeutico, ricetta ripetibile limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o specialista-ginecologo.

Follitropina delta, diversamente dalle altre follitropine, è dosata in microgrammi.

Per il primo ciclo di trattamento, la dose giornaliera individuale deve essere determinata sulla base della concentrazione sierica dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) e del peso corporeo della donna. La dose deve essere basata su una recente determinazione di AMH (ad esempio negli ultimi 12 mesi) misurata dal seguente test diagnostico: ELECSYS AMH Plus immunoassay. In RCP è riportato che l'utilizzo dei risultati ottenuti con test diagnostici diversi da ELECSYS AMH Plus immunoassay per la determinazione della dose del farmaco, non è raccomandato, in quanto attualmente non vi è alcuna standardizzazione dei test AMH disponibili.

Le principali evidenze prese in esame per il farmaco derivano da un RCT registrativo di fase III (ESTHER I) che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di follitropina delta vs follitropina alfa e dalla sua estensione (ESTHER II) allo scopo di valutare la sicurezza, in particolare la immunogenicità:

- **ESTHER I** è un RCT di fase III, randomizzato, controllato, con valutatore in cieco (il paziente non era in cieco), multicentrico (37 centri), che ha coinvolto 1.326 donne sottoposte al loro primo ciclo di IVF/ICSI.

Lo studio ha un disegno di NON inferiorità verso follitropina alfa, con un margine predefinito di -8% per gli esiti co-primari (valutati sulla popolazione mITT - popolazione randomizzata escluse 3 donne non esposte al farmaco- e PP - popolazione mITT, escluse donne con deviazioni maggiori dal protocollo che impattano sugli esiti co-primari). Vi era anche una stratificazione per età (<35, 35-37, 38-40 anni) e per livelli di AMH.

La popolazione al baseline aveva in media 33 anni (circa il 16% era nella fascia di età 38-40 anni), peso medio di 64 Kg, una storia di infertilità da circa 3 anni, non spiegabile nel 42% dei casi o nel 40% per causa maschile; riserva ovarica di circa 14 ovuli e un valore di AMH di 16 pmol/L.

I due bracci di trattamento erano:

- Follitropina delta (N=665): dose giornaliera sc basata sulla determinazione sierica dell'ormone anti-Mülleriano AMH e del peso corporeo (AMH <15 pmol/L: 12 µg; AMH ≥15 pmol/L: 0,10–0,19 µg/kg; dose massima giornaliera 12 µg), mantenuta fissa nel corso del periodo di stimolazione senza alcun aggiustamento.
- Follitropina alfa (Gonal F®, N=661): dose 150 UI (11 µg) sc per i primi 5 giorni, seguita da aggiustamenti di dose a 75 UI in base alla risposta individuale, fino alla dose massima di 450 UI.

Gli esiti co-primari erano: tasso di gravidanza in corso (definita da almeno un feto vitale intrauterino 10-11 settimane dopo il trasferimento); tasso di impianto in corso (definito come numero di feti vivi intrauterini 10-11 settimane dopo il trasferimento diviso per il numero di blastocisti trasferite). Gli esiti secondari erano: tasso di gravidanza clinica, tasso di impianto, tasso di nati vivi, risposta ovarica target (8-14 ovociti), esiti di sicurezza che includevano la percentuale di donne con OHSS precoce e tardivo (includendo OHSS di grado moderato/severo) e/o interventi preventivi per OHSS precoce.

Lo schema dello studio prevedeva che il trattamento fosse iniziato il 2° o 3° giorno dopo l'inizio del ciclo mestruale e continuato con iniezioni giornaliere fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare (≥ 3 follicoli ≥17 mm) che si è verificato in media il nono giorno di trattamento

(range da 5 a 20 giorni). Il tasso di gravidanza in corso era del 30,7% nel gruppo follitropina delta e 31,6% nel gruppo follitropina alfa (IC 95% da -5,9% a +4,1%) per la popolazione mITT e 31,8% vs 32,6% (IC 95% da -6% a +4,3%) nella popolazione PP. Il tasso di impianto in corso era 35,2% nel gruppo follitropina delta rispetto a 35,8% per il gruppo follitropina alfa (IC 95% da -6,1% a +4,8%) nella popolazione mITT e 36,2% vs 36,9% (IC95% da -6,5% a + 4,7%) nella popolazione PP. Considerato il margine stabilito di -8%, la non inferiorità di follitropina delta rispetto a follitropina alfa per i due esiti co-primari è stata dimostrata.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, si è osservato un numero maggiore e statisticamente significativo di donne che raggiungono la risposta target ovarica rispetto a follitropina alfa (numero medio ovociti prelevati di 10,0 vs 10,4), tale dato però è stato considerato da EMA come non conclusivo, inoltre non si traduce in un aumento della frequenza di gravidanze. Se si considera globalmente il numero di ovociti fertilizzati o il tasso di fertilizzazione non sono state osservate differenze statisticamente significative; inoltre per quanto riguarda i risultati clinici (esiti di gravidanza considerati di supporto) la non inferiorità raggiunta dalla follitropina delta non è stata considerata da EMA un esito rilevante in quanto lo studio non era stato adeguatamente potenziato a tale scopo.

Per quanto riguarda la sicurezza, i casi totali di OHSS (sia le forme precoci che tardive) erano 3,5% con follitropina delta verso 4,8% con follitropina alfa. Tuttavia, la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa. I casi precoci di OHSS si sono verificati in 17 pazienti nel gruppo follitropina delta (2,6%) e 20 pazienti nel gruppo follitropina alfa (3%), anche in questo caso non era raggiunta la significatività statistica.

Solo nel gruppo di pazienti con ovaio policistico, in fine, l'incidenza di OHSS precoce moderato/grave e/o intervento preventivo per un OHSS precoce era 7,7% con follitropina delta e 26,7% con follitropina alfa (differenza statisticamente significativa anche se il numero di eventi non viene presentato nello studio).

La percentuale di pazienti che necessitava di interventi preventivi per evitare casi di OHSS era staticamente inferiore nel gruppo follitropina delta rispetto a follitropina alfa, ma nell'EPAR è riportato anche che solo i casi precoci (benigni) di OHSS sono evitabili. In definitiva, basandosi sui risultati dello studio ESTHER I, il trattamento con follitropina delta non è associato ad un numero statisticamente inferiore di casi di OHSS (totali, precoci o tardivi) nonostante il regime a dosaggio individualizzato adottato nello studio.

- **ESTHER II** è uno studio di estensione di ESTHER I, controllato, in cieco per lo sperimentatore, multicentrico (32 centri in 10 paesi) che ha valutato l'immunogenicità della follitropina delta in pazienti sottoposte a tecniche di fecondazione assistita (ART). La popolazione di ESTHER I che non aveva raggiunto la gravidanza era eleggibile al 2° ciclo di ART e successivamente chi aveva fallito il secondo, al 3° ciclo. La popolazione di donne di età ≥ 35 anni aumenta dal 51% al 57% passando dal ciclo 2 al ciclo 3 e i valori sierici di AMH < 15 pmol/l dal 53% a 57%. I due bracci erano: follitropina delta (sc) 2° ciclo N= 252; 3° ciclo N= 95; follitropina alfa (sc) 2° ciclo N=261; 3° ciclo N=93. Per entrambi i trattamenti, la dose giornaliera di partenza dipendeva dalla risposta al precedente ciclo di stimolazione (con il target di 8-14 ovociti prelevati la dose rimaneva la medesima del ciclo precedente, altrimenti venivano fatti degli aggiustamenti). L'esito primario era la percentuale di pazienti con anticorpi anti-FSH indotti dal trattamento dopo al massimo 2 trattamenti ripetuti di stimolazione ovarica; mentre gli esiti secondari erano: la percentuale di pazienti con anticorpi neutralizzanti, anticorpi indotti dal trattamento per ciclo (overall e neutralizzanti); gravidanza, tasso di bambini nati vivi, risposta ovarica, eventi avversi e OHSS (inclusa OHSS di grado moderato/severo e/o interventi preventivi di OHSS). Le analisi condotte sono solo descrittive, non è stato previsto un confronto statistico tra i trattamenti. L'incidenza di anticorpi anti FSH indotti dal trattamento con follitropina delta è stata 0,8% e 1,1% nel ciclo 2 e 3, rispettivamente, che è risultata simile all'incidenza nel ciclo 1 (1,1%). Nel gruppo follitropina delta l'incidenza di OHSS di grado moderato/grave e/o interventi preventivi per OHSS era 1,6% e 0% nel ciclo 2 e 3, rispettivamente, mentre l'incidenza con follitropina alfa era 4,2% e 2,2% rispettivamente. Non si è verificato nessun caso di OHSS di grado moderato/grave per follitropina delta nei cicli 2 e 3, mentre 8 casi con follitropina alfa.

RACCOMANDAZIONI FORMULATE DAL PANEL GREFO SUL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva le raccomandazioni formulate dal panel GREFO sui farmaci disponibili e già presenti in PTR, per le neoplasie neuroendocrine gastroenteropancretiche compreso il farmaco innovativo Lutezio (177Lu) oxodotretotide inserito in PTR con determina n.6976 del 17/04/2019.

Di seguito si riportano le raccomandazioni formulate per Lutezio (177Lu) oxodotretotide ed everolimus nelle neoplasie neuroendocrine gastrointestinali e quelle su Lutezio (177Lu) oxodotretotide, everolimus e sunitinib per le neoplasie neuroendocrine pancreatiche.

NEOPLASIE NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALI

Trattamento: Lutezio (177Lu) oxodotretotide

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini **gastrointestinali**, ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, **Lutezio-177 oxodotretotide, deve/potrebbe** essere utilizzato.”

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

Trattamento: everolimus

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini **gastrointestinali**, ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, **everolimus, potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

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

NEOPLASIE NEUROENDOCRINE PANCREATICHE

Trattamento: Lutezio (177Lu) oxodotretotide

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini **pancreatici**, ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, **Lutezio 177 oxodotretotide, 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-FAVOREVOLE**

Trattamento: everolimus

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini **pancreatici**, ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, **everolimus potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

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

Trattamento: sunitinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini **pancreatici**, ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, **sunitinib 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: **FAVOREVOLE**

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.

CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) AVANZATO, POSITIVO PER LA CHINASI DEL LINFOMA ANAPLASTICO (ALK)

La CRF ha valutato l'estensione di indicazione di ceritinib *“in monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK)”* e approvato le raccomandazioni formulate dal panel GRFO sui farmaci ceritinib, alectinib, crizotinib nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, positivo per la mutazione ALK in prima linea di terapia.

L'inserimento in PTR di tale indicazione terapeutica e delle raccomandazioni diverrà effettivo appena sarà pubblicata in Gazzetta Ufficiale la determina relativa alla rimborsabilità di ceritinib e in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. Le raccomandazioni verranno rese disponibili ai fini della valutazione di eventuali richieste di utilizzo per singolo caso alle Commissioni di Area Vasta.

CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) LOCALMENTE AVANZATO/NON OPERABILE: CONSOLIDAMENTO DOPO CHEMIO-RADIOTERAPIA

La CRF ha preso in esame le prove di efficacia e sicurezza del farmaco durvalumab *“in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 \geq 1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino”* e approvato la raccomandazione formulata dal panel GRFO.

L'inserimento in PTR del farmaco e della raccomandazione diverrà effettivo appena sarà pubblicata in Gazzetta Ufficiale la determina relativa alla rimborsabilità e in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA. La raccomandazione verrà resa disponibile ai fini della valutazione di eventuali richieste di utilizzo per singolo caso alle Commissioni di Area Vasta.

CLADRIBINA NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza di cladribina, inserisce il farmaco in PTR e approva la raccomandazione elaborata dal Gruppo Multidisciplinare regionale sui Farmaci neurologici, di seguito riportata:

Trattamento: cladribina

QUESITO: Qual è il ruolo in terapia di cladribina in pazienti con sclerosi multipla relapsing?

Raccomandazione: “Cladribina, in considerazione dei benefici (tra cui la modalità di somministrazione e le modalità di follow up) e dei rischi (sospetto di una maggiore incidenza di neoplasie maligne) **non è raccomandata nella maggioranza dei pazienti, ma solo in una popolazione caratterizzata da malattia con alta attività secondo i criteri di rimborsabilità AIFA.**”

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

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.

L'aggiornamento del documento di indirizzo “Farmaci per la cura della sclerosi multipla” è di prossima pubblicazione.

Ore 17:20 Un componente della Commissione ha lasciato la riunione e non sussiste più il numero legale dei partecipanti per i seguenti punti dell'ordine del giorno:

- **TEMATICHE DI TERAPIA E DI ASSISTENZA FARMACEUTICA**

TROPICAMIDE/FENILEFRINA/LIDOCAINA PER SOMMINISTRAZIONE INTRACAMERALE NEGLI INTERVENTI DI CATARATTA

La CRF è stata informata che la Segreteria Scientifica della CF AVEN nella riunione del 29 maggio 2018 sulla base dell'analisi delle evidenze, aveva espresso parere favorevole all'invio della richiesta di inserimento nel PTR dell'associazione tropicamide/fenilefrina/lidocaina per la somministrazione intracamerale negli interventi di cataratta, con impiego esclusivo in condizioni di emergenza quando sia necessario richiamare la midriasi intraoperatoria.

La CRF nella seduta odierna, concorda di discutere tale indicazione terapeutica in una seduta successiva con il supporto degli specialisti oculisti per definire il corretto utilizzo del farmaco.

PALIPERIDONE PER VIA ORALE

A dicembre 2009, la CRF aveva escluso la formulazione orale di paliperidone dal PTR, dal momento che la valutazione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili avevano evidenziato una sostanziale sovrapposibilità del farmaco rispetto ai trattamenti già disponibili.

La CRF si riserva di analizzare, nella prossima riunione, gli studi clinici del paliperidone nel trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 15 anni di età (indicazione attualmente rimborsata solo per l'aripiprazolo) e nel disturbo schizoaffettivo (indicazione non presente nella valutazione CRF del 2009 e attualmente rimborsata solo per paliperidone).

NUOVI MODELLI ASSISTENZIALI – INTESA FARMACIE CONVENZIONATE

È stata presentata alla CRF la "Deliberazione di Giunta regionale n. 329 del 4 marzo 2019" relativa al "Protocollo d'intesa con le farmacie convenzionate" per il biennio 2019-2020. Il progetto di studio, che sarà sviluppato insieme ad Aziende sanitarie ed Associazioni dei farmacisti, è volto a perseguire una riduzione/risoluzione della disomogeneità nelle modalità distributive dei farmaci (in alcune aree territoriali ove ancora presente) e quindi a sviluppare un modello innovativo di Farmacia convenzionata, capace di erogare prestazioni SSN utili al cittadino e ascrivibili alla cosiddetta "Farmacia dei servizi".

Per perseguire tale obiettivo saranno costituiti dei gruppi di lavoro regionali, multidisciplinari e multiprofessionali, inoltre saranno definite le modalità tecnico-operative per la realizzazione delle attività previste dal Protocollo d'intesa e i relativi criteri di monitoraggio.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 16 maggio 2019