



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 21 marzo 2019 ore 14:30 - 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Dott. Marco Fusconi, Dott. Giuseppe Longo, Dott. Fabrizio Luppi, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott.ssa Nilla Viani

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi, Dott.ssa Maria Chiara Silvani, Dott.ssa Maria Giulia Negri, Dott. Francesco Nonino

▪ **TEMATICHE DI CARATTERE GENERALE**

PRESENTAZIONE DELLA DIRETTIVA SUL CONFLITTO DI INTERESSI (DETERMINAZIONE NUM. 1896 DEL 04/02/2019) E SUA APPLICAZIONE

E' stata presentata alla CRF la "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia- Romagna" (determinazione n. 1896 del 04/02/2019); è stato inoltre illustrato il nuovo modulo "Dichiarazione di interessi e impegno alla riservatezza", che sostituisce integralmente quello precedente utilizzato per le analoghe. Tale modulo è stato consegnato in formato cartaceo per una prima visione e raccolta di commenti e verrà successivamente inviato via mail con alcune modifiche concordate in seduta; sarà inoltre inviata una modulistica da utilizzare per agevolare ai singoli componenti la richiesta, alle singole aziende di appartenenza, circa l'ammontare dei finanziamenti percepiti (somme incassate) dalla propria U.O. nel periodo richiesto relativi alla conduzione delle sperimentazioni – ricerche cliniche condotte in qualità di PI/collaboratore.

NUOVI PREZZI NAO A SEGUITO DELLA RINEGOZIAZIONE AIFA

La CRF è stata informata che sono state pubblicate in G.U. le determine di rinegoziazione dei NAO da parte di AIFA. L'Agenzia del Farmaco ha, inoltre, aggiornato i Piani terapeutici web based per la prescrizione dei singoli farmaci; in particolare è stato eliminato il criterio che ne prevedeva l'uso nei pazienti con fibrillazione atriale sulla base esclusiva di "difficoltà logistico-organizzative". La CRF ritiene opportuno riconvocare il GdL multidisciplinare sui nuovi anticoagulanti orali al fine di rivedere le strategie per l'uso e per l'acquisto di questa classe di farmaci da applicare a livello regionale alla luce di tali modifiche.

▪ **VALUTAZIONE FARMACI**

TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA PSORIASI CRONICA A PLACCHE MODERATA GRAVE E VALUTAZIONE DEL FARMACO DIMETILFUMARATO

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, concorda con la raccomandazione proposta dal Gruppo di lavoro regionale multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Dermatologia e inserisce nel PTR

come ulteriore opportunità terapeutica, il dimetilfumarato per il “trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che necessitano di terapia farmacologica sistemica”.

Viene aggiornato di conseguenza, inserendo il dimetilfumarato all’interno dei farmaci disponibili, il Quesito 3 (farmaci sistemici non biologici) del Doc PTR n.94 “Linee guida terapeutiche/1: Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave”, di prossima pubblicazione.

Quesito 3 Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?
Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici?
Come definire la risposta al trattamento sistemico?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro è concorde nel ritenere che gli obiettivi generali di un trattamento terapeutico siano rappresentati da una riduzione dello score PASI considerata clinicamente rilevante e da un miglioramento della qualità di vita del paziente valutata con il questionario DLQI.

Tali obiettivi insieme alla scelta della strategia terapeutica dovrebbero essere condivisi con il paziente.

Un trattamento sistemico è da considerare nei casi di psoriasi cronica a placche con:

- PASI \geq 10 o BSA \geq 10%, oppure
- DLQI \geq 10 (PASI $<$ 10 e BSA $<$ 10) se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali, oppure
- DLQI \geq 10 (PASI $<$ 10 e BSA $<$ 10) in presenza di una mancata risposta al trattamento topico, o quando proponibile, al trattamento con fototerapia (UVB a banda stretta o balneo PUVA).

Per la valutazione della risposta ad un trattamento sistemico considerato adeguato (per dosi e durata), il Gruppo di lavoro è d’accordo di utilizzare:

- il PASI₇₅ vale a dire un miglioramento del 75% del PASI iniziale dopo un trattamento come indicatore da raggiungere per definire una terapia efficace;
- il mancato raggiungimento del PASI₅₀ definisce una terapia inefficace ed è il parametro da considerare per un cambio di trattamento.

Risposte terapeutiche comprese tra il PASI₅₀ e PASI₇₅ associate ad un DLQI \leq 5, se apprezzate dal paziente, possono essere considerate accettabili.

Il gruppo di lavoro ribadisce l’opportunità di proporre il metotrexate (MTX) come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche.

BENRALIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELL’ASMA EOSINOFILICO

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR benralizumab per la “terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato malgrado l’impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β -agonisti a lunga durata d’azione”. La prescrizione del farmaco, in accordo con i criteri di eleggibilità previsti dal PT AIFA (cartaceo), va riservata agli specialisti identificati dalle Aziende sanitarie con documentata esperienza nell’uso degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell’asma grave (pneumologo o allergologo operante in U.O. di pneumologia, allergologia o medicina interna). La stessa decisione si estende anche a mepolizumab e omalizumab.

Per quanto riguarda la validità massima del Piano terapeutico, si decide di limitarla a 6 mesi, in analogia con quanto già previsto da AIFA per mepolizumab e per omalizumab.

La CRF approva di conseguenza il Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione di benralizumab, Doc PTR n.320 “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di benralizumab nell’asma grave eosinofilo refrattario, elaborato a partire dal template AIFA. La erogazione è riservata alla sola Distribuzione diretta.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza del farmaco, la CRF ha evidenziato che, nonostante l’entità dell’effetto di benralizumab vs placebo sia valutata come moderata, gli studi clinici mostrano una bassa tossicità del trattamento e quindi complessivamente il farmaco presenta un profilo beneficio/rischio favorevole.

In analogia con quanto già deciso per gli altri anticorpi monoclonali (omalizumab e mepolizumab), la CRF inserisce quindi benralizumab in PTR come ulteriore opzione terapeutica nei pazienti affetti da asma grave eosinofilo refrattario.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione di benralizumab, avvenuta mediante procedura centralizzata, si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT di fase III:

- Studio SIROCCO (Bleeker ER et al. 2016), N = 1.205 pazienti di età tra 12-75 anni, durata: 48 settimane;
- Studio CALIMA (FitzGerald JM et al 2016), N = 1.306 pz 12-75 anni, durata: 56 settimane.

In entrambi gli studi il farmaco, somministrato alla posologia di 30 mg per via s.c. ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e poi ogni 8 settimane in un braccio e ogni 4 settimane nell'altro, è stato confrontato con placebo nella terapia aggiuntiva dell'asma in pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia con corticosteroidi inalatori (ICS) a dosi medio/alte + LABA.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dal tasso annualizzato di riacutizzazioni nel sottogruppo di pazienti con una conta degli eosinofili ≥ 300 cellule/mcl (67% dei pazienti nello studio SIROCCO e 55% dei pazienti dello studio CALIMA).

- Studio ZONDA (Nair P et al. 2016) N = 220 pazienti adulti, durata: 44 settimane, di cui: 8 settimane di ottimizzazione del trattamento con corticosteroidi (CS) orali; 4 settimane di induzione; 20 settimane di riduzione della dose del CS orale; 4 settimane di mantenimento e 8 settimane di follow up.

Anche in questo studio i due dosaggi di benralizumab (gli stessi utilizzati nello studio SIROCCO e CALIMA) sono stati confrontati con placebo. Lo studio ZONDA aveva l'obiettivo di valutare l'effetto del farmaco sul risparmio dei corticosteroidi orali indotto dal benralizumab in add on nei pazienti con ipereosinofilia; in particolare sono stati arruolati pazienti con una conta degli eosinofili allo screening ≥ 150 cellule/mcl in trattamento continuativo oltre che con la terapia inalatoria massimale, anche con corticosteroidi orali (dose 7,5-40 mg/die di prednisone o equivalente) da almeno 6 mesi nel periodo immediatamente precedente l'arruolamento. L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di riduzione della dose/die del corticosteroide orale dal baseline al termine della fase di mantenimento (settimana 28), ottenuta con mantenimento del controllo dell'asma.

Principali risultati:

di seguito sono riportati i principali risultati con riferimento alla posologia di benralizumab registrata (30 mg ogni 4 settimane per le prime 3 dosi poi ogni 8 settimane) vs comparator

Studio SIROCCO (durata: 48 settimane)

Tasso annualizzato di riacutizzazioni nel sottogruppo di pazienti con una conta degli eosinofili ≥ 300 cell/mcl (esito 1°): il tasso annualizzato di riacutizzazioni è stato di 0,65 nel braccio benralizumab 30 mg ogni 8 settimane, e di 1,33 nel braccio placebo. La differenza verso placebo è risultata statisticamente significativa: è stata pari a -0,68, 95% CI da -0,95 a -0,42.

Variatione del FEV₁ prebroncodilatatore: è stata valutata tra gli esiti secondari.

A 48 settimane il FEV₁ prebroncodilatatore era aumentato vs baseline di 398 ml nel braccio benralizumab e di 239 ml nel braccio placebo. La differenza assoluta tra i bracci, pari a +159 ml (95% CI da +68 ml a +249 ml) era statisticamente significativa.

Studio CALIMA (durata: 56 settimane)

Tasso annualizzato di riacutizzazioni nel sottogruppo di pazienti con una conta degli eosinofili ≥ 300 cell/mcl (esito 1°): il tasso annualizzato di riacutizzazioni è stato di 0,66 nel braccio benralizumab 30 mg ogni 8 settimane, e di 0,93 nel braccio placebo. La differenza assoluta verso placebo è risultata statisticamente significativa, pari a -0,26, 95% CI da -0,48 a -0,04.

Variatione del FEV₁ prebroncodilatatore (esito 2°)

A 56 settimane il FEV₁ prebroncodilatatore era aumentato vs baseline di 330 ml nel braccio benralizumab e di 215 ml nel braccio placebo. La differenza assoluta tra i bracci, pari a +116 ml (95% CI da +28 ml a +204 ml) era statisticamente significativa.

Studio ZONDA (durata: 44 settimane, di cui: 8 settimane di ottimizzazione del trattamento con CS orali; 4 settimane di induzione; 20 settimane di riduzione della dose del CS orale; 4 settimane di mantenimento e 8 settimane di follow up)

Percentuale di riduzione della dose giornaliera di CS orale dal baseline al termine della fase di mantenimento (settimana 28) con mantenimento del controllo dell'asma (esito 1°): la riduzione mediana della dose del corticosteroide orale al termine della fase di mantenimento è stata significativamente più alta con benralizumab vs placebo: la dose mediana al termine del mantenimento era pari a -75% vs baseline nel braccio benralizumab vs -25% nel braccio placebo, OR 4,12 95% CI 2,22 a 7,63.

Percentuale di pazienti che hanno ridotto del 50% o del 100% la dose del CS orale (esiti 2°): per entrambi gli esiti la differenza vs placebo è risultata statisticamente significativa a favore di benralizumab: rispettivamente, ha ridotto del 50% la dose del CS orale il 66% dei pazienti trattati con il farmaco vs il 37% nel braccio placebo (OR 3,03, 95% CI da 1,57 a 5,86); ha ridotto la dose del 100% il 52% dei pazienti con il farmaco ed il 19% con placebo (OR 4,19, 95% CI da 1,58 a 11,12).

All'inizio del 2019 sono stati pubblicati i risultati a 56 settimane dello studio di estensione BORA (Busse WW et al. 2019) nel quale i pazienti provenienti dagli studi SIROCCO, CALIMA e ZONDA sono stati trattati con benralizumab al fine di valutarne sicurezza ed efficacia a lungo termine; i dati pubblicati si riferiscono ai pazienti provenienti da SIROCCO e CALIMA, mentre per scelta degli autori i pazienti provenienti da ZONDA saranno oggetto di una pubblicazione separata, data la differenza del periodo di osservazione tra gli studi.

In totale, nello studio BORA sono stati arruolati 1.926 pazienti provenienti da SIROCCO e CALIMA, di cui 633 erano già stati trattati con benralizumab nello studio di provenienza, mentre 654 avevano ricevuto il placebo. Tutti i pazienti sono stati trattati con benralizumab: quelli provenienti da trattamento attivo hanno proseguito con lo schema di somministrazione assegnato nello studio di provenienza, mentre quelli che avevano ricevuto placebo sono stati randomizzati a ricevere benralizumab secondo lo schema di mantenimento a 4 o 8 settimane. L'obiettivo primario dell'estensione era di valutare sicurezza e tollerabilità del trattamento prolungato con il farmaco.

La durata di esposizione media è stata di:

- 338,5 gg. per benralizumab ogni 4 settimane;
- 350,5 gg. per benralizumab ogni 8 settimane;
- 340,8 gg. per i pz provenienti dal placebo assegnati a benralizumab ogni 4 settimane;
- 345,1 gg. per i pz provenienti da placebo assegnati a benralizumab ogni 8 settimane.

Gli eventi avversi (EA) più comuni osservati sono stati: infezioni virali delle vie respiratorie superiori (15% dei pazienti) e peggioramento asma (8%).

Eventi avversi considerati gravi hanno interessato 170 pazienti (10,5% dei pazienti); i più comuni sono stati:

- peggioramento dell'asma (54 pazienti)
- polmonite (5 pazienti)
- polmonite batterica (5 pazienti)
- infezioni (28 pazienti)

Gli EA gravi considerati associati al trattamento hanno interessato: 4 pazienti nel braccio con lo schema ogni 4 settimane (anafilassi, sincope, epatite, sindrome da disfunzione multiorgano) e 5 pazienti con lo schema ogni 8 settimane (IRC, carcinoma della prostata, artralgia, asma e polmonite batterica).

I pazienti che hanno interrotto il trattamento sono stati 166 (8,6% del totale), di cui: 65 (3,4% del totale) per «propria decisione», 31 (2% del totale) a causa degli eventi avversi, 1 (0,05% del totale) per una violazione grave del protocollo dello studio; 28 (1,5% del totale) per «altre motivazioni»; 9 pazienti (0,5%) sono stati persi al follow up e 7 (0,3%) sono deceduti. Altri 2 decessi si sono verificati nel periodo di osservazione post-trattamento. Di questi decessi solo uno (sindrome da insufficienza multipla d'organo) è stato considerato dallo sperimentatore correlato al trattamento.

FOLLITROPINA DELTA E AGGIORNAMENTO PIANO TERAPEUTICO NOTA 74

Argomento non discusso e rimandato alla prossima riunione.

VALUTAZIONE DEL FARMACO CANGRELOR E AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO SU “TERAPIA ANTITROMBOTICA NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE (SCA)”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza di cangrelor approva la raccomandazione 8 bis del Doc PTR n.169 Documento di indirizzo "Terapia antitrombotica nelle Sindromi coronariche acute (SCA)" elaborata dal Gruppo multidisciplinare regionale e inserisce il farmaco in PTR. L'aggiornamento del Documento è di prossima pubblicazione.

Raccomandazione 8bis. Duplice 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, 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 i 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.

FLUTICASONE FUROATO/UMECLIDINIO BROMURO/VILANTEROLO PER IL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO DELLA BPCO MODERATA/SEVERA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR l'associazione precostituita di fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo in polvere predosata in inalatore Ellipta, per il trattamento di mantenimento della BPCO moderata/severa in pazienti adulti che non sono adeguatamente trattati dalla combinazione di un corticosteroide per via inalatoria e un β_2 agonista a lunga durata d'azione, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN definiti da AIFA ovvero:

- **pazienti affetti da BPCO moderata grave, con almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che ha richiesto ricovero ospedaliero;**
- **non sufficientemente controllati dalla associazione di un corticosteroide + un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria e**
- **con dispnea di grado 2 o superiore (valutata con il questionario mMRC per la dispnea) o con un punteggio pari ad almeno 10 al COPD Assessment test - CATTM.**

La prescrizione da parte degli specialisti: pneumologo, allergologo, geriatra, internista che operano presso le Aziende Sanitarie della regione Emilia Romagna dovrà avvenire attraverso il “Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione della TRIPLICE terapia LABA/LAMA/ICS nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)”, Doc PTR n.319 elaborato a partire dal template AIFA.

Il PT regionale consente la prescrizione di entrambe le associazioni precostituite attualmente disponibili e supera pertanto il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di beclometasone dipropionato + formoterolo + glicopirronio nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)” (Documento PTR n. 317) che viene eliminato.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza del farmaco derivanti principalmente dagli studi FULFIL (esito primario variazione del FEV1 a valle) e IMPACT (esito primario riduzione del tasso di riacutizzazioni moderate/gravi), ha valutato complessivamente come modesto il beneficio ottenuto rispetto al comparator attivo. In analogia con quanto già deciso per l'altra associazione precostituita LABA/LAMA/ICS, ritiene che

possa essere una opzione terapeutica adeguata (secondo i criteri di eleggibilità individuati dal PT AIFA) per i pazienti con BPCO di grado moderato-severo.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione centralizzata dell'associazione precostituita di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI) polvere per inalazione in erogatore Ellipta® (FF/UMEC/VI Ellipta), per la terapia sintomatica di mantenimento della BPCO è avvenuta principalmente sulla base dei risultati dell'RCT di fase III multicentrico FULFIL (Lipson DA et al. 2017) in cui l'efficacia della associazione è stata valutata in termini di miglioramento dei parametri spirometrici e della qualità di vita a 6 mesi rispetto alla terapia di associazione con un ICS/LABA.

Lo studio IMPACT (Lipson DA et al. 2018), con una numerosità campionaria ed una durata maggiori rispetto a FULFIL, in corso al momento della registrazione della associazione e pubblicato recentemente, ha valutato la sua efficacia in termini di riduzione della frequenza delle riacutizzazioni, rispetto alla duplice terapia ICS/LABA o LABA/LAMA.

Studio FULFIL (N= 1.810 pazienti nella popolazione ITT e N= 430 pazienti nello studio di estensione)

Lo studio ha arruolato pazienti con età ≥ 40 anni (media: 63,9 anni), fumatori o ex-fumatori con diagnosi di BPCO, con FEV₁ postbroncodilatatore $< 50\%$ dell'atteso (medio: 45%) e punteggio CAT ≥ 10 (punteggio CAT medio al baseline 20,1), oppure FEV₁ postbroncodilatatore $\geq 50\%$ e $< 80\%$ (FEV₁ medio 65%) e almeno 2 riacutizzazioni moderate o 1 riacutizzazione grave nell'anno precedente. I pazienti dovevano essere in terapia di mantenimento con farmaci per la BPCO da almeno 3 mesi.

In particolare, i pazienti arruolati erano trattati con ICS+LABA+LAMA (28% dei pazienti), ICS+LABA (29%), LABA+LAMA (10%), solo ICS (1%) o solo LAMA (9%) o solo LABA (4%).

All'arruolamento (28% dei pazienti ha avuto almeno 1 riacutizzazione, 11% dei pazienti ha avuto più di 2 riacutizzazioni e 35% dei pazienti non ha avuto riacutizzazioni).

Lo studio prevedeva un periodo di osservazione di 24 settimane, al termine del quale sono stati valutati gli esiti primari (variazione del FEV₁ a valle e variazione del punteggio sul questionario SGRQ-C), ed una estensione fino a 52 settimane in cui ha proseguito il trattamento un sottogruppo di pazienti al fine di valutare (in modo descrittivo) la incidenza di riacutizzazioni.

Lo studio aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità di FF/UMEC/VI Ellipta (92/55/22 mcg), somministrato una volta al giorno, rispetto all'associazione budesonide/formoterolo (BUD/FOR) Turbohaler (400/12 mcg) somministrato due volte al giorno.

Principali risultati:

Variazione del FEV₁ a valle (esito 1°): la triplice terapia FF/UMEC/VI Ellipta è risultata superiore all'associazione BUD/FOR Turbohaler. La variazione del FEV₁ predose alla settimana 24 è stata pari a +142 ml vs baseline (95% CI da +126 ml a +158 ml) nel braccio della triplice terapia vs -29 ml nel braccio controllo (95% CI da -46 ml a -13 ml), con una differenza tra i bracci di +171 ml (95% CI da +148 ml a +194 ml).

Variazione del punteggio SGRQ-C (esito 1°): in entrambi i gruppi al termine delle 24 settimane la variazione del punteggio SGRQ-C è risultata clinicamente rilevante (pari ad almeno -4 punti). È stata di -6,6 punti nel braccio triplice vs -4,3 punti con il comparator. La differenza assoluta tra i bracci, a favore della triplice, non era clinicamente rilevante: -2,2 punti (95% CI da -3,5 a -1,0).

Studio IMPACT (N = 10.355 pazienti, durata: 52 settimane)

Sono stati arruolati pazienti con caratteristiche simili a quelli arruolati nello studio FULFIL (stessi criteri di eleggibilità; età media 65,3 anni, punteggio CAT medio 20,1; FEV₁ medio 45,5% dell'atteso; 45% dei pazienti con una storia di 1 riacutizzazione moderata/grave nell'anno precedente, 43% di 2 e 11% di almeno 3; 38% dei pazienti era trattato con la triplice terapia inalatoria disgiunta, il 29% con ICS + LABA, l'8% dei pazienti con LABA + LAMA, il 3% con solo ICS, il 7% con solo LAMA, il 2% con solo LABA.

Lo studio aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità di FF/UMEC/VI Ellipta (92/55/22 mcg), somministrato una volta al giorno, rispetto alle duplici terapie, costituite dalle associazioni FF/VI (100/25 microgrammi) e UMEC/VI (62,5/25 microgrammi).

L'esito primario di efficacia era rappresentato dal tasso di riacutizzazioni moderate/gravi per anno.

Tra gli esiti secondari, in ordine gerarchico di valutazione, sono stati considerati: la variazione del FEV₁ a valle e la variazione del punteggio SGRQ (confrontando per entrambi gli esiti la triplice terapia FF/UMEC/VI con la duplice FF/VI) e il tempo alla prima riacutizzazione (confrontando la triplice terapia FF/UMEC/VI con la duplice UMEC/VI).

Principali risultati:

Tasso di riacutizzazioni moderate/gravi per paziente per anno (esito 1°): Il tasso annuo di riacutizzazioni moderate o severe nel braccio trattato con la triplice terapia FF/UMEC/VI è stato pari a 0,91 per paziente/anno rispetto a 1,07 per paziente/anno nel braccio trattato con FF/VI e 1,21 per paziente/anno nel braccio trattato con UMEC/VI, con una differenza assoluta tra i bracci di -0,16 eventi per il confronto FF/UMEC/VI vs FF/VI e di -0,3 eventi per il confronto FF/UMEC/VI vs UMEC/VI.

FF/UMEC/VI è risultato superiore ad entrambi i comparator: RR FF/UMEC/VI vs FF/VI 0,85, 95% CI da 0,80 a 0,90 e RR FF/UMEC/VI vs UMEC/VI 0,75, 95% CI da 0,70 a 0,81, seppur il beneficio netto in termini di riduzione del rischio assoluto di riacutizzazioni appaia modesto.

Variatione del FEV₁ a valle (esito 2°): il FEV₁ medio a valle è risultato aumentato a 52 settimane rispetto al baseline di 94 ml nel braccio FF/UMEC/VI e di 40 ml nel braccio UMEC/VI, mentre si è ridotto di 3 ml nel braccio FF/VI.

FF/UMEC/VI è risultato superiore ad entrambi i comparator anche se la differenza assoluta è risultata in entrambi i casi inferiore a quella minima clinicamente rilevante (pari a 100 ml): differenza assoluta FF/UMEC/VI vs FF/VI pari a +97 ml (95% CI, da 85 ml a 109 ml) e vs UMEC/VI pari a +54 ml rispetto a (95% CI da 39 ml a 69 ml), rispettivamente.

Variatione del punteggio SGRQ-C (esito 2°): il punteggio si è ridotto di 5,5 punti vs baseline nel braccio FF/UMEC/VI e di 3,7 punti in entrambi i bracci di confronto.

FF/UMEC/VI è risultato superiore ad entrambi i comparator: differenza assoluta vs FF/VI pari a -1,8 punti (95% IC da -2,4 a -1,1) e vs UMEC/VI pari a -1,8 punti (95% IC da -2,6 a -1,0), anche se la differenza tra i bracci è risultata inferiore a quella considerata clinicamente rilevante, pari a 4 punti.

Tempo alla prima riacutizzazione (esito 2°): la triplice terapia FF/UMEC/VI è risultata associata ad un minor rischio di riacutizzazione moderata o severa rispetto alle duplici terapie FF/VI e UMEC/VI con un HR della triplice terapia FF/UMEC/VI rispetto alla duplice terapia FF/VI di 0,85 (95% CI da 0,80 a 0,91) e di 0,84 rispetto alla duplice terapia UMEC/VI (95% CI da 0,78 a 0,91).

▪ **TEMATICHE DI TERAPIA E DI ASSISTENZA FARMACEUTICA**

LUTEZIO (¹⁷⁷LUTEZIO) OXODOTREOTIDE PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROENTEROEPATICI (FARMACI AD INNOVATIVITÀ PIENA: INNOVATIVITÀ PIENA): DISPONIBILITÀ IN ATTESA DELLA VALUTAZIONE DA PARTE DEL GREFO

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, in rapporto alle esigenze cliniche emerse, decide di:

- inserire in PTR il farmaco lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide nel momento in cui sarà disponibile la GU di riclassificazione. Il farmaco (in classe C nn al momento della riunione) presenta l'indicazione "in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina";
- affidarne al gruppo GREFO la valutazione del place in therapy;
- riservarne l'uso clinico con definizione della strategia terapeutica al team multidisciplinare aziendale che segue le patologie neuroendocrine (costituito da differenti figure professionali quali: oncologo, medico nucleare, anatomo-patologo, chirurgo, etc.) e autorizzarne la prescrizione del ciclo di cura e la somministrazione alle medicine nucleari o altre unità operative autorizzate alla gestione del lutezio.

Preso atto della GU n.75 del 29-3-2019 di riclassificazione del farmaco lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide in classe H OSP e del riconoscimento dell'innovatività terapeutica con l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici di cui all'art. 1, comma 401, della legge n. 232/2016 (Legge di bilancio 2017), il farmaco viene inserito in Prontuario Terapeutico Regionale.

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

Argomento non discusso e rimandato alla prossima riunione.

ALOFISEL PER IL TRATTAMENTO DELLE FISTOLE PERIANALI COMPLESSE NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI CROHN

La CRF è stata informata che il farmaco Alofisel® (preparato di cellule staminali) per il *“trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale, non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel® deve essere usato al termine dell’intervento di condizionamento della fistola”* è stato negoziato da AIFA in C OSP quindi non a carico del fondo sanitario nazionale destinato alla spesa farmaceutica. Il farmaco attualmente non è in commercio, ma in previsione di una sua prossima commercializzazione la CRF decide di affidare al GdL regionale sui farmaci biologici per il trattamento delle MICI il mandato di valutarne le reali necessità terapeutiche ed il ruolo in terapia.

Il suo utilizzo in classe C anche a causa dei suoi costi elevati e l’impossibilità di inserimento nei flussi della mobilità, potrebbe rappresentare una criticità sia all’interno della regione che verso le altre regioni.

VARIE ED EVENTUALI

ERRATA CORRIGE RISPETTO A DINUTUXIMAB BETA.

In seguito alle numerose richieste di precisazione pervenute, la CRF precisa che il farmaco dinutuximab beta è stato inserito in PTR per entrambe le indicazioni negoziate e discusse nel corso della CRF di febbraio 2019 dal momento che sono state valutate le prove di efficacia e sicurezza per entrambe.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 11 aprile 2019