



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 17 ottobre 2019 ore 14:30 - 18:15

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, 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 Silvia Ricconi, Dott.ssa Ester Sapigni.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

VALUTAZIONE FARMACI

1.1. Aggiornamenti sulle valutazioni GReFO:

Il gruppo GReFO non si è riunito nell'ultimo mese per cui nella riunione di ottobre 2019 non sono stati discussi argomenti oncologici di sua pertinenza.

1.2. Burosumab nel trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH)

DECISIONI DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco, inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale burosumab per l'indicazione "trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini di età pari o superiore ad un anno e negli adolescenti con sistema scheletrico in crescita". L'ipofosfatemia X-linked è una forma metabolica rara genetica di rachitismo ipofosfatemico FGF23-dipendente.

Burosumab è qualificato come medicinale orfano, ha ricevuto da EMA un'autorizzazione condizionata (*conditional approval*) ed AIFA, per tale indicazione, ha riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica condizionata.

Burosumab è stato classificato H RRL con prescrizione da parte di Centri ospedalieri individuati dalle Regioni, vincolata alla compilazione di un Registro AIFA di monitoraggio web-based, in accordo con le condizioni di rimborsabilità, eleggibilità e appropriatezza definite nella G.U. n. 208 del 5/09/2019.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'ipofosfatemia X-linked è una malattia rara, una forma genetica di rachitismo ipofosfatemico causata da una mutazione autosomica dominante del gene deputato alla regolazione del fosfato (PHEX).

Questa mutazione porta ad un'eccessiva produzione del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF-23), un ormone prodotto dagli osteociti, la cui azione contribuisce all'omeostasi del fosforo favorendone l'escrezione a livello urinario e riducendo la sintesi di 1,25(OH)₂vit.D, che a sua volta è responsabile anche dell'assorbimento intestinale del fosfato.

La malattia esordisce ai primi anni di vita e, con la crescita, i bambini affetti sviluppano importanti deformità ossee soprattutto a carico delle ossa lunghe a rapido accrescimento. I soggetti non trattati raggiungono una statura disarmonica di 135-165 cm (con prevalenza del tronco sugli arti inferiori) e da adulti possono sviluppare osteomalacia, entesopatia, processi degenerativi a carico delle articolazioni ed alterazioni dentali.

Burosumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) che tramite l'inibizione dell'attività del FGF23, consente il riassorbimento del fosfato a livello renale ripristinandone i valori sierici normali e aumenta la concentrazione sierica di 1,25(OH)₂ vit.D.

La registrazione EMA di burosumab è di tipo condizionato in quanto si basa sui risultati di due studi di fase 2. Il primo, è uno studio in aperto, di *dose finding*, che ha arruolato 52 bambini di età 5-12 aa con ipofosfatemia X-linked, ha confrontato burosumab con una coorte storica (Carpenter TO et al. N Engl J Med 2018). Il secondo, è un piccolo studio in aperto, che ha valutato efficacia e sicurezza del farmaco su 13 bambini della fascia di età 1-4 anni rispetto ad una coorte storica (Whyte MP et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019). Successivamente è stato pubblicato un RCT di fase 3 in aperto, condotto su 61 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni (Imel EA et al. Lancet 2019). In questo studio burosumab somministrato sottocute ogni due settimane alla dose di 0,8 mg/kg. è stato confrontato con la terapia convenzionale orale, a base di fosfato (alla dose di 20-60mg/kg in 3-5 somministrazioni giornaliere), alfacalcidolo (alla dose di 40-60 ng/kg die) oppure calcitriolo (alla dose di 20-30ng/kg die) in 1 o 3 somministrazioni giornaliere a seconda della formulazione utilizzata. Il disegno dello studio prevedeva aggiustamenti della dose di burosumab, in aumento o diminuzione, in base alla determinazione dei valori di fosfatemia.

L'esito primario era la variazione della gravità globale del rachitismo attraverso misurazioni del "Radiographic Global Impression of Change" (RGI-CG) al baseline e alla 40° settimana. Si tratta di una scala a 7 punti, validata, in realtà, nei bambini con ipofosfatemia severa, che consente di confrontare i segni dell'alterazione scheletrica (polso e ginocchio) prima e dopo un trattamento, attraverso valutazioni radiografiche. Il punteggio assegnato indica la progressione (da -3 a -1 punti), la stabilità (0 punti), il miglioramento della malattia (da +1 a +3 punti).

Fra i principali esiti secondari, oltre alle variazioni di fosfatemia, fosfatasi alcalina e concentrazioni di $25(\text{OH})_2\text{vit.D}$ sono stati valutati: la variazione del punteggio RGI-CG dal baseline alla 64° settimana e il *Rickets Severity Score* (RSS) al basale, alla settimana 40 e 64. La scala RSS si basa sulla valutazione dell'esame radiografico di polsi e ginocchia e ad ogni radiografia viene dato un punteggio totale che può variare da 0 (assenza di rachitismo) a 10 (rachitismo grave). È importante tener conto del fatto che in genere, nell'ipofosfatemia X-linked il range del punteggio totale RSS è compreso tra 0 e 5 mentre nella popolazione in studio il punteggio medio del RSS era di 3,2 (oltre il 60% dei paz. aveva un punteggio della scala RSS >2,5).

Risultati

I pazienti trattati con burosumab hanno ottenuto un miglioramento medio del punteggio RGI-CG alla 40° settimana di +1,9 punti, mentre nel gruppo di pazienti trattati con la terapia convenzionale il miglioramento del punteggio medio è stato pari a +0,8 [diff: +1,1 (IC 95% da 0,8 a 1,5)]. Inoltre i pazienti con score RGI-CG \geq +2 (miglioramento significativo) erano il 72% nel braccio burosumab vs il 6% del gruppo in terapia convenzionale (OR 39, IC95% da 7 a 212). Tali risultati sono stati confermati alla settimana 64 (esito secondario).

La variazione dello score RSS alla 40° settimana (esito secondario) è stata in media di -2 punti nel gruppo trattato con burosumab e di -0,7 punti nel gruppo di pazienti trattati con la terapia convenzionale [diff. -1,3 (IC95% da -1,7 a -0,9)]. Anche questi risultati sono stati confermati alla 64° settimana.

Rispetto ai valori di fosfatemia, alla 40° sett burosumab ha determinato un minimo incremento del P sierico medio (prossimo alla normalità o nella fascia bassa dell'intervallo di normalità). Tale risultato è stato confermato alla 64° settimana. Viceversa, nel gruppo con terapia convenzionale, i livelli medi di P sono rimasti al di sotto dei limiti inferiori della norma durante tutto il periodo di osservazione fino alla settimana 64.

Sicurezza

Il profilo di sicurezza di burosumab osservato negli studi registrativi non ha destato particolari preoccupazioni al CHMP di EMA. Il numero di interruzioni a causa di eventi avversi è risultato basso.

Gli eventi avversi più frequenti (> 30% di incidenza) correlati al trattamento sono stati: mal di testa (65,4%, riportato più frequentemente fra i bambini di 5-12 anni), tosse (53,8%), rinofaringite (48,1%), dolore alle estremità (46,2%), vomito (42,3%, di grado lieve e di durata di 1-2 giorni), reazione al sito di iniezione (40,4%), infezione del tratto respiratorio superiore (40,4%), artralgia (38,5%), eritema nel sito di iniezione (38,5%), piressia (36,5%) e dolore orofaringeo (32,7%). Per ridurre il rischio di mineralizzazione ectopica, in particolare di nefrocalinosi, la scheda tecnica del farmaco "raccomanda di perseguire un livello-target di fosfato sierico a digiuno nella parte inferiore dell'intervallo di riferimento normale per l'età" e di monitorare segni e sintomi di nefrocalinosi, ad esempio mediante ecografia renale, all'inizio del trattamento e ogni 6 mesi per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente una volta all'anno.

1.3. Vareniclina nel trattamento della cessazione dell'abitudine al fumo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari.

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. n. 215 del 13/09/2019 è stata pubblicata la determina di negoziazione di vareniclina per l'uso nella "cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti". Il farmaco risulta attualmente rimborsato, secondo i criteri di eleggibilità definiti nel Piano terapeutico cartaceo definito da AIFA, per i pazienti fumatori:

- con diagnosi di BPCO (secondo le LG GOLD)
- con pregresso evento cardiovascolare (prevenzione secondaria)

Il Piano terapeutico deve essere compilato dai Centri antifumo individuati dalle regioni, copre un ciclo di trattamento di 12 settimane ed è eventualmente rinnovabile al termine di tale periodo.

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per vareniclina e considerato che:

- la terapia farmacologica per la cessazione del fumo ha dimostrato di avere una maggiore probabilità di successo quando utilizzata nell'ambito di programmi che ne prevedono l'utilizzo in affiancamento alla terapia comportamentale "ad alta intensità";
- quando per il raggiungimento dell'obiettivo è necessario un grosso sforzo di volontà e una forte motivazione, è dimostrato che; non fare alcuno sforzo economico può influenzare negativamente il raggiungimento dell'obiettivo ed il suo mantenimento nel tempo;

ritiene che ai fini del raggiungimento e mantenimento della cessazione dal fumo, la terapia farmacologica debba essere inserita nel contesto di un percorso strutturato di presa in carico del singolo paziente da parte dei Centri antifumo.

La Commissione concorda, pertanto, di procedere con l'inserimento del farmaco in PTR solo dopo aver definito tale percorso in accordo con i referenti dei Centri antifumo della Regione.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Sono disponibili in commercio da diverso tempo prodotti a base dei principi attivi nicotina (cerotti, inhaler, chewing gum, pastiglie/spray oromucosale), bupropione (comprese a rilascio prolungato) e vareniclina (comprese a rilascio immediato) con indicazione nella cessazione dell'abitudine al fumo.

Per tutti questi prodotti le schede tecniche raccomandano l'utilizzo in associazione al supporto motivazionale ai fini del raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

La specialità a base di vareniclina è l'unica per cui finora è stata negoziata la rimborsabilità con la Agenzia del Farmaco, che ha ritenuto di riservarne la concedibilità SSN ad alcune categorie di persone in prevenzione secondaria, ovvero i pazienti con:

- diagnosi di BPCO
- pregresso evento cardiovascolare

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Ai fini dell'analisi della efficacia e sicurezza di vareniclina sono state identificate mediante ricerca bibliografica 3 revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia e sicurezza della terapia farmacologica da sola o associata a counselling (intensivo o meno) nell'ottenimento e mantenimento della astinenza da fumo.

In base ai risultati delle revisioni è possibile concludere che:

- la terapia farmacologica e la terapia comportamentale sono più efficaci rispetto a nessun intervento, mentre le percentuali maggiori di astensione dal fumo si ottengono abbinando i due approcci terapeutici;
- la terapia comportamentale intensiva è più efficace di quella non intensiva;
- per quanto riguarda la terapia farmacologica, anche se le prove disponibili sembrano supportare una maggiore efficacia di vareniclina rispetto a bupropione o al cerotto di nicotina, non emerge in modo chiaro la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro nell'ambito del trattamento combinato con il counselling ad alta intensità;
- 3 RCT hanno valutato specificamente l'efficacia di vareniclina nella cessazione del fumo in pazienti con patologie cardiovascolari (2 RCT, 1.013 pazienti complessivi) o BPCO (1 RCT, 504 pazienti). In tutti gli studi vareniclina è risultata più efficace del placebo in termini di tasso di astensione dal fumo al termine del trattamento (almeno 12 settimane);

- le prove disponibili supportano l'efficacia del trattamento di 12 settimane con vareniclina nel mantenere l'astensione a lungo termine (almeno 9 mesi dal termine del trattamento);
- il principale evento avverso associato al trattamento con vareniclina è la nausea, perlopiù lieve moderata e in remissione con la prosecuzione dello stesso. Uno studio di ampie dimensioni ha valutato specificamente il rischio di manifestazioni psichiatriche ed eventi cardiovascolari nei pazienti che hanno assunto la terapia farmacologica (nicotina, bupropione o vareniclina) per la cessazione del fumo (studio EAGLES/CATS). Dai risultati non è emersa alcuna correlazione tra la terapia di disassuefazione e la comparsa di disturbi psichiatrici (alterazioni dell'umore, comportamento/ideazione suicidari) né un aumento del rischio cardiovascolare.

1.4. Fattori VIII ricombinante della coagulazione e presentazione del Documento tecnico del Gruppo di Lavoro regionale per terapia sostitutiva dell'Emofilia A e B. Valutazione dei fattori VIII standard half life non inseriti in prontuario

DECISIONE DELLA CRF

E' stato presentato alla CRF il documento tecnico "Documento di confronto fra le specialità a base di fattore VIII della coagulazione di origine biotecnologica" redatto dal Gruppo di Lavoro Regionale "Appropriatezza terapeutica in emofilia e malattie emorragiche congenite ed acquisite". Tale documento, costruito sulle prove di efficacia e sicurezza disponibili, rappresenta la base tecnica per elaborare la migliore strategia di acquisto dei fattori VIII della coagulazione per la terapia del paziente emofilico di tipo A attivando il meccanismo della concorrenza. Il documento prende in esame e mette a confronto i 6 prodotti a base di fattore VIII ricombinante "standard half life" attualmente disponibili per la terapia dell'emofilia A al fine di predisporre una gara in accordo quadro che consenta l'acquisto, per l'80% del fabbisogno regionale, dei 3 prodotti aggiudicati al miglior prezzo.

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei principi attivi di FVIII ricombinante "standard half life" non ancora presenti nel Prontuario stesso: turoctocog alfa, simoctocog alfa e lonoctocog alfa anche al fine di consentire la corretta esecuzione della gara.

1.5. Selexipag nel trattamento dell'ipertensione polmonare

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale selexipag per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH). La prescrizione del farmaco, in accordo con i criteri di eleggibilità previsti dal PT AIFA (cartaceo), è riservata agli specialisti cardiologi, pneumologi e reumatologi che operano nei Centri per il trattamento della PAH secondo le rispettive competenze nell'ambito della rete regionale Hub and spoke. La dispensazione deve avvenire mediante erogazione diretta.

La CRF ritiene opportuno rivedere il Doc. PTR N.77 "Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e scheda di prescrizione: percorso organizzativo e documento specialistico" e procedere quindi al suo aggiornamento.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Selexipag è un agonista del recettore IP che si colloca, in base alle raccomandazioni delle principali LG europee sul trattamento della PAH (ESC/ERS 2015), nell'ambito della duplice o triplice terapia sequenziale in pazienti in classe WHO II-IV non responder ad una precedente mono o biterapia con antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) e/o inibitori della PDE5. AIFA nel negoziarne la rimborsabilità ne ha:

- delimitato ulteriormente i criteri di uso al trattamento in add on di pazienti in classe WHO II-III che non hanno risposto in modo adeguato alla duplice terapia con ERA e PDE5 inibitori (triplice terapia di associazione), sulla base della valutazione emodinamica
- definito la prescrizione attraverso un Piano terapeutico cartaceo da parte di specialisti cardiologi, pneumologi e reumatologi, con rinnovo semestrale.

Nella regione Emilia Romagna l'assistenza ai pazienti con ipertensione polmonare è organizzata secondo un modello Hub and Spoke in essere da circa 10 anni. Secondo tale organizzazione ai Centri Spoke spettano:

- formulazione della diagnosi
- avvio trattamento in monoterapia

- monitoraggio clinico

Al Centro Hub spettano:

- approfondimento della diagnosi
- impostazione terapeutica nei casi complessi
- trattamenti con 80 mg sildenafil
- prescrizione di trattamenti con infusione continua
- prescrizione e *follow-up* della terapia di combinazione
- terapia chirurgica della IAP

1.6. Tropicamide/fenilefrina/lidocaina per somministrazione intracamerale negli interventi di cataratta: completamento della valutazione

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha completato la valutazione della associazione tropicamide/fenilefrina/lidocaina per somministrazione intracamerale negli interventi di cataratta al fine di ottenere midriasi e anestesia intraoculare durante la procedura chirurgica, acquisendo il parere di uno specialista oculista rispetto alla definizione del possibile ruolo del farmaco nella pratica clinica, come concordato nella seduta del 11 aprile 2019 (vedi verbale).

Sulla base di tale parere, la Commissione ha deciso di inserire il farmaco in PTR per l'utilizzo nel periodo immediatamente precedente l'intervento di cataratta limitandolo ai casi in cui la dilatazione pupillare risulti insufficiente malgrado il corretto impiego dei colliri midriatici.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Il farmaco a base di tropicamide/fenilefrina/lidocaina viene utilizzato nella chirurgia della cataratta, come unica iniezione per via intracamerale, all'inizio dell'intervento chirurgico.

L'efficacia e sicurezza sono state valutate in un RCT in aperto, di non inferiorità, in cui l'associazione, somministrata per via intracamerale 5 minuti prima della chirurgia, è stata confrontata con un collirio a base di tropicamide 0,5% + fenilefrina 10%, somministrato 30, 20 e 10 minuti prima dell'intervento di cataratta. Requisito per l'ingresso nello studio era di ottenere, alla visita di selezione, un diametro della pupilla > 7 mm entro 30 minuti dalla somministrazione di un collirio a base di tropicamide 0,5% + fenilefrina 10 %.

Il margine prestabilito di non inferiorità era pari al -7,5% sulla differenza assoluta tra i bracci nella percentuale di pazienti per i quali si è riusciti a realizzare la capsuloressi senza ricorrere ad utilizzo di farmaco midriatico supplementare.

La associazione tropicamide/fenilefrina/lidocaina per via intracamerale è risultata non inferiore al collirio tropicamide/fenilefrina: il 98,9% dei pazienti con la associazione per via intracamerale e il 94,7% nel gruppo controllo ha ottenuto una midriasi adeguata, con una differenza assoluta tra i bracci del 4,2% (IC95% da -4,2 a +12,6).

2.1 Belimumab, modifica del posto in terapia proposta dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci in reumatologia.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva la modifica proposta dal Gruppo di lavoro regionale sui Farmaci Biologici in Reumatologia. Viene aggiornato di conseguenza il Doc PTR n.185 "belimumab", di prossima pubblicazione di cui si anticipano le conclusioni.

CONCLUSIONI

A giugno 2013 la CRF ha approvato l'inserimento in PTR di belimumab in formulazione per somministrazione endovenosa e la raccomandazione d'uso formulata dal Gruppo di lavoro dei Reumatologi.

Successivamente la CRF:

- nella riunione del 12 luglio 2018, considerata la modifica dei criteri di eleggibilità dei pazienti nel registro AIFA (G.U. 298 del 22.12.2017) ha approvato la modifica della raccomandazione d'uso per la formulazione endovenosa.
- nella riunione del 24 gennaio 2019, ha approvato l'inserimento in PTR della formulazione sottocute confermando le raccomandazioni d'uso già approvate per l'endovena. Ha, inoltre, valutato i dati di utilizzo del farmaco nella Regione E. Romagna dal 2013 al 2018, deciso di modificare il risultato d'uso atteso per l'indicatore stabilito nel 2013.
- **nella riunione di ottobre 2019** considerata la proposta di modifica del posto in terapia da parte del Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci in reumatologia conseguente all'aggiornamento delle LG EULAR (Fanouriakis A 2019) e valutati i dati di utilizzo del farmaco nella Regione E. Romagna dal 2013 al 1° sem. 2019, ha approvato la seguente modifica.

L'uso di Belimumab (SC e EV) dovrebbe essere riservato a pazienti con LES che presentano un inadeguato controllo della malattia:

- SLEDAI \geq 10 oppure
- frequenti riacutizzazioni oppure
- elevata attività di malattia in presenza di anticorpi anti-dsDNA positivi e ridotti livelli di C3 o C4 nonostante una prima linea di trattamento con antimalarico (se non controindicato o tollerato) + cortisone, per almeno 3 mesi e incapacità di ridurre il cortisonico ad una dose giornaliera accettabile (max 7,5 mg/die di equivalente PDN), con o senza immunosoppressore, sulla base del giudizio clinico.

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Reumatologie autorizzate dalla Regione ed è vincolata alla compilazione della scheda informatizzata AIFA. Rispetto alla possibilità di trattamento di pazienti che presentano anche una componente renale (non prevalente) nel contesto sistemico della malattia, la CRF precisa che tali pazienti dovrebbero essere gestiti congiuntamente con i Colleghi Reumatologi, già abilitati alla prescrizione.

CRITERI DI SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

Dopo 6 mesi di trattamento la terapia con belimumab dovrà essere sospesa nei seguenti casi:

- indice SELENA-SLEDAI invariato, in presenza di un giudizio clinico di inefficacia (mancata riduzione della dose di corticosteroide/immunosoppressore, mancato miglioramento della qualità della vita, numero invariato o aumentato di *flare*)
- peggioramento dell'indice SELENA-SLEDAI

INDICATORI DI MONITORAGGIO

Numeratore: pazienti con LES che aggiungono belimumab (sc/ev) al trattamento standard

Denominatore: pazienti con LES (calcolati come n. esenzioni per tale patologia).

Risultato atteso per il 2019: il trattamento con belimumab dovrebbe riguardare una quota di pazienti non superiore al 3% dei soggetti con LES.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 14.11.2019