



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 21 maggio 2020 ore 14:30 - 17:40

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, 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, Dott. Fabrizio Luppi, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Giorgio Mazzi, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott. Davide Tassinari, Dott.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Presenze Segreteria Scientifica:

Dott.ssa Roberta Giroladini, Dott.ssa Lucia Magnano, Dott.ssa Elisabetta Pasi.

1. Tematiche generali

Si tratta della prima riunione della Commissione regionale del farmaco che si tiene dopo la sospensione dell'attività legata all'emergenza COVID-19.

Vengono concordate le modalità operative per la ripresa dell'attività ordinaria di valutazione dei farmaci ed aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale.

In particolare si concorda che:

- la modalità della videoconferenza verrà utilizzata fintanto che perdura la condizione emergenziale;
- tenuto conto del carico di lavoro dei componenti e dell'impegno legato alla nuova modalità utilizzata per le riunioni, queste avranno una durata non superiore a 2-3 ore;
- la cadenza delle riunioni verrà rimodulata in funzione delle priorità degli argomenti da trattare, della loro numerosità anche in considerazione della durata concordata per ciascuna riunione.

2.1 Emicizumab nella profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili a supporto della estensione delle indicazioni di emicizumab sottocute alla profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) **SENZA** inibitori del fattore VIII, indicazione per la quale il farmaco ha ricevuto da AIFA il riconoscimento della innovatività potenziale, ha espresso parere favorevole all'inserimento della estensione di indicazioni in PTR.

La Commissione ha, inoltre, dato mandato al suo Coordinatore ed alla Segreteria scientifica di definire in accordo con i Centri per le MEC regionali il ruolo in terapia del farmaco nel contesto delle terapie disponibili per la profilassi dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia A congenita **SENZA** inibitori del fattore VIII e la casistica di pazienti candidati al trattamento, ai fini della programmazione dei trattamenti stessi e della relativa allocazione delle risorse.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella G.U. n.71 del 18.03.2020 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di emicizumab sottocute per l'indicazione nella profilassi di routine dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia A grave, senza inibitori del FVIII. A tale indicazione AIFA ha riconosciuto la innovatività potenziale.

Il farmaco si colloca come ulteriore opzione rispetto al FVIII (plasma-derivato o ricombinante) per la profilassi routinaria dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia A grave (FVIII <1%), a partire dall'età pediatrica.

La registrazione, mediante procedura centralizzata, della estensione di indicazione si è basata principalmente sui risultati di 2 studi multicentrici:

- un RCT in aperto condotto in pazienti con età ≥12 anni (N = 152), con emofilia A congenita grave (livelli di FVIII <1%) senza inibitore, precedentemente in trattamento episodico con FVIII, in cui la profilassi con emicizumab (braccio A: dose di carico 3mg/kg/settimana per 4 settimane per via s.c., poi 1,5mg/kg/settimana oppure braccio B: dose di carico 3mg/kg/settimana per 4 settimane per via s.c., poi 3 mg/kg ogni 2 settimane) si è dimostrata più efficace rispetto a nessuna profilassi in termini di frequenza di sanguinamenti trattati nelle 24 settimane di durata dello studio [Studio HAVEN 3, Mahlangu J et al. *NEJM 2018*]

Nello stesso studio un quarto braccio ha incluso pazienti precedentemente in profilassi con FVIII in cui è stato valutato il controllo dei sanguinamenti con emicizumab rispetto alla precedente profilassi mediante un confronto prima-dopo. Nel confronto il tasso dei sanguinamenti sembra ridursi con la profilassi con emicizumab rispetto alla precedente effettuata con FVIII. Va comunque tenuto presente che si tratta di un confronto prima-dopo per cui diverse variabili possono aver influenzato questo risultato.

- uno studio in aperto, in 2 fasi (fase I: run in; fase II: fase di espansione), condotto in pazienti con età ≥12 anni, con emofilia A congenita grave (livelli di FVIII <1%), con o senza inibitore, il cui obiettivo era di valutare la farmacocinetica della dose da 6 mg/kg ogni 4 settimane nella coorte run in e di valutare efficacia, sicurezza e farmacocinetica di emicizumab somministrato come dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane, seguita da una dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni 4 settimane nella coorte di espansione. Lo studio è in corso; attualmente sono disponibili i risultati relativi ad un periodo di somministrazione di 24 settimane. La somministrazione ad intervalli di 4 settimane, pur comportando livelli lievemente inferiori di emicizumab allo steady state rispetto a somministrazioni di dosi inferiori ma più ravvicinate, non ha compromesso l'efficacia della profilassi stessa nel ridurre il rischio di sanguinamento. (Studio **HAVEN 4**, Pipe SW et al. *Lancet Haematol 2019*)

Per quanto riguarda la sicurezza, né in HAVEN 3 né in HAVEN 4 sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica. Tuttavia, negli studi condotti nei pazienti con inibitori del FVIII, tale evento avverso è stato segnalato ed è stato attribuito ad una interazione farmacologica con i concentrati di complesso attivatore della protrombina (aPCC) pertanto le autorità regolatorie hanno ritenuto che tale rischio debba essere preso in particolare considerazione nell'ambito della farmacovigilanza postmarketing.

Un altro aspetto che le autorità regolatorie hanno considerato critico è il fatto che i test di coagulazione di laboratorio utilizzati per valutare l'emostasi basati sull'aPTT non sono predittivi dell'attività di emicizumab.

La documentazione relativa alla valutazione della innovatività per la indicazione nella profilassi dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia a grave SENZA inibitore del FVIII è pubblicata sul sito di AIFA (<https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>).

2.2. Omalizumab: rimborsabilità SSN del 3° e 4° ciclo di trattamento

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito l'estensione della rimborsabilità SSN del trattamento della orticaria cronica spontanea (CSU) con omalizumab al 3° e 4° ciclo di somministrazione.

Mentre per i primi due cicli secondo quanto deciso da AIFA rimane in vigore il Piano terapeutico cartaceo definito al momento della prima autorizzazione della rimborsabilità del farmaco per tale indicazione che

riguardava i primi 2 cicli, per il 3° e 4° ciclo è stato attivato sulla piattaforma web dell’Agenzia un Registro informatizzato.

La CRF ha deciso di:

- mantenere per la prescrizione dei primi due cicli il Piano terapeutico regionale cartaceo (Documento PTR n. 289), elaborato a partire dal template AIFA;
- mantenere il monitoraggio dell’impiego del farmaco già prevista, con cadenza annuale. Il monitoraggio consentirà di conoscere, rispetto alla casistica complessiva dei pazienti con CSU trattati con omalizumab quanti pazienti richiedono ulteriori cicli di trattamento oltre il 2°. Ci si attende sulla base dei dati attualmente disponibili che tale casistica diminuisca progressivamente dal 1° al 4° ciclo;
- non prevedere più la valutazione delle nuove prescrizioni che rientrano nei criteri di rimborsabilità SSN da parte delle Commissioni locali. Le Aziende sanitarie attraverso i propri database della erogazione diretta possono discriminare le indicazioni per cui il farmaco è prescritto ai fini del monitoraggio dell’impiego.
- prevedere la valutazione da parte delle Commissioni locali delle richieste che riguardano i cicli successivi al 4° e di singoli casi che non sono inseribili nel registro web.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Con la determina pubblicata nella GU n. 90 del 04.04.2020, AIFA ha esteso la rimborsabilità al 3° e 4° ciclo di terapia con omalizumab nella indicazione orticaria cronica spontanea e ha associato la prescrizione del 3° e 4° ciclo ad un registro web, già attivo sulla piattaforma AIFA, mentre per i primi 2 cicli rimane in vigore il piano terapeutico cartaceo.

Rimangono invariati, inoltre, i criteri di eleggibilità al trattamento, le rivalutazioni periodiche a 3 mesi per la prosecuzione delle somministrazioni nell’ambito di ciascun ciclo ed i periodi di interruzione del trattamento tra un ciclo e l’altro che hanno la funzione di discriminare i pazienti che hanno la necessità di ulteriori somministrazioni del farmaco da quelli che, essendo comunque la CSU una patologia autolimitante, non ne hanno più la necessità.

Non sono attualmente pubblicati RCT che abbiano valutato l’efficacia e sicurezza di cicli di omalizumab oltre il 2°.

Sono tuttavia pubblicati:

- i risultati definitivi dello studio OPTIMA che dimostrano l’efficacia e sicurezza del ritrattamento per un secondo ciclo dei pazienti che ritornano sintomatici dopo la sospensione di omalizumab;
- l’analisi preliminare dei dati dello studio XTEND CU (in corso) che sembrano indicare il mantenimento del beneficio sul controllo dei sintomi nei pazienti responder in cui viene proseguito il trattamento con omalizumab;
- alcune analisi retrospettive su serie di casi, in cui omalizumab è stato somministrato o in modo continuativo oppure a cicli. In particolare, tra queste quella di Nencini et al (disponibile attualmente come abstract congressuale) riporta i risultati osservati in pazienti sintomatici nonostante la terapia con antiH1 trattati con omalizumab a cicli di 6 somministrazioni intervallati tra loro da un periodo di sospensione. Dai dati sembra emergere che tale approccio comporta la necessità di essere ripetuto in una quota sempre meno consistente di pazienti da un ciclo all’altro.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Lo studio OPTIMA, da poco pubblicato, è un RCT multicentrico, in aperto, non comparativo condotto in 314 pazienti adulti con CSU grave che rimanevano sintomatici nonostante il trattamento con gli antiH1, con lo scopo di valutare tra l’altro se il ritrattamento con omalizumab dopo un periodo di sospensione era in grado di riottenere il controllo dei sintomi nei pazienti responder in cui la sintomatologia si era ripresentata con la stessa gravità dopo un periodo di sospensione di 8 settimane dopo il 1° ciclo. [Sussman G et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020]

Lo studio si compone di una prima fase in cui tutti i pazienti ricevono un ciclo di 6 dosi di omalizumab (2 dosaggi: 150 mg o 300 mg ogni 4 settimane; solo quest’ultimo dosaggio è registrato in UE per il trattamento sintomatico della CSU) e di una seconda fase in cui i pazienti con remissione non adeguata della

sintomatologia continuano il trattamento con la dose da 300 mg di omalizumab e quelli che hanno risposto sospendono il trattamento per 8 settimane per poi effettuare un secondo ciclo se la sintomatologia si ripresenta.

Nella prima fase i pazienti che non rispondono adeguatamente alla dose da 150 mg accedono alla dose da 300 mg.

L'esito primario dello studio è rappresentato dalla percentuale di pazienti clinicamente ben controllati al termine della fase iniziale che recidivano nel periodo di sospensione e ottengono un controllo dei sintomi al termine del ritrattamento.

Principali risultati:

- Il 36% circa dei pazienti trattati con la dose di 300 mg risulta non ben controllata durante la fase iniziale ed entra nel prolungamento di 12 settimane del trattamento
- Il 65% circa dei pazienti trattati con la dose di 300 mg ed il 15% circa dei trattati con la dose di 150 mg è ben controllata al termine della fase iniziale
- Il 50% circa dei pazienti ben controllati recidiva durante la fase di sospensione e viene ritrattata. Il tempo medio al relapse è di circa 5 settimane
- Il 90% circa dei pazienti trattati (con la dose di 300 mg) risponde al ritrattamento (esito primario dello studio), con un tempo di risposta medio di 3 settimane che risulta sovrapponibile a quello del 1° trattamento

2.3. Trientina tetracloridrato nella M. di Wilson

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per trientina tetracloridrato per il "Trattamento del morbo di Wilson in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina" inserisce il farmaco in PTR al fine di rendere disponibile un'ulteriore opzione di trattamento chelante in alternativa ad un analogo prodotto (trientine dicloridrato) finora acquistato all'estero dai Servizi Farmaceutici della Regione E.R.

La prescrizione è a carico dei Centri individuati per la diagnosi e follow up della M. di Wilson. E' prevista l'erogazione attraverso la Distribuzione Diretta da parte della AUSL di residenza.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il M di Wilson (MW) è una malattia rara genetica autosomica recessiva che provoca l'accumulo patologico di rame assunto con il cibo, a causa di una mutazione che ne altera il trasporto fisiologico nell'organismo e la sua escrezione attraverso l'intestino. Nel MW il rame si accumula primariamente nel fegato e attraverso il sangue in altri tessuti come il cervello, i reni e la cornea, portando a manifestazioni cliniche della malattia di tipo epatico, neurologico, psichiatrico e oculare.

La trientina è un agente chelante selettivo del rame che ne inibisce l'assorbimento nel tratto GI e che migliora l'eliminazione sistemica del rame bivalente attraverso la formazione di un complesso stabile, facilmente escreto per via renale. La registrazione EMA di trientina tetracloridrato è di tipo ibrido e si avvale principalmente del dossier del farmaco di riferimento, trientina dicloridrato già registrata e commercializzata solo nel Regno Unito. Per la registrazione europea sono stati inoltre prodotti: uno studio di farmacocinetica comparativo con il medicinale di riferimento (TRIUMPH), un secondo studio farmacocinetico di supporto (TRIUMPH 2) e uno studio di coorte retrospettivo in 43 pazienti di cui 11 bambini (studio Lariboisier).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Il M di Wilson (MW) è una malattia rara (1 caso ogni 30.000 -100.000 persone), genetica autosomica recessiva che provoca l'accumulo patologico di rame assunto con il cibo, a causa di una mutazione che porta ad un difetto della proteina (ATP7B) che media il legame del rame con la ceruloplasmina per il suo trasporto fisiologico nell'organismo; lo stesso complesso permette il trasporto del rame in eccesso dagli epatociti alla bile per la sua escrezione attraverso l'intestino. Nel MW il rame si accumula primariamente nel fegato e attraverso il sangue in altri tessuti come il cervello, i reni e la cornea, portando alle diverse manifestazioni cliniche della malattia:

- le manifestazioni epatiche (40-50% della sintomatologia all'esordio in particolare in età pediatrica) vanno da alterazioni biochimiche asintomatiche fino a cirrosi o insufficienza epatica acuta;
- le manifestazioni neurologiche (S. simil Parkinson, tremori, atassia, ecc.) e neuropsichiatriche (depressione disinibizione, alterazioni dell'umore, paranoia) sono tipicamente più tardive (dopo i 30 anni di età);
- le manifestazioni oculari come gli anelli di Kayser-Fleischer determinati da un deposito di rame nella cornea sono presenti nel 95% dei pazienti con sintomi neurologici e nel 50% di quelli con diversa sintomatologia.

Il MW si presenta in modo sintomatico a qualsiasi età fra i 5 ed i 35 anni e può essere efficacemente controllato attraverso una terapia farmacologica che va proseguita per tutta la vita; la scelta del trattamento viene stabilita in base all'età, al quadro clinico presente all'esordio, al comportamento clinico-laboratoristico del paziente.

LINEE GUIDA ESISTENTI

- Le LG EASL (*European Association for the Study of the Liver*) 2012, raccomandano che il trattamento iniziale dei pazienti sintomatici affetti da MW debba comprendere un agente chelante (D-penicillamina o trientina) e indicano la trientina come il farmaco meglio tollerato (Grado II-1). Le stesse LG riportano inoltre che circa il 30% dei pazienti trattati con D-penicillamina deve interrompere il trattamento per reazioni avverse (febbre, eruzioni cutanee, linfadenopatia, neutropenia o trombocitopenia, proteinuria) che si manifestano nelle prime 1-3 settimane.
- Le LG ESPGHAN (*European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) 2018 raccomandano i chelanti del rame come trattamento della fase sintomatica anche in età pediatrica, indicando la D-penicillamina come farmaco di prima linea. Quando il trattamento con D-penicillamina determina la comparsa di eventi avversi, è indicato passare alla trientina o allo zinco acetato/solfato in base alla severità dell'epatopatia (Grado 2B).

I farmaci ad oggi utilizzati e disponibili in commercio sono i seguenti:

Farmaco	Indicazioni registrate	Classe e regime di rimborsabilità SSN
D- penicillamina IFM 150 mg flac da 50 cps	Terapia del M. di Wilson	L. 648/96 dal 2011
Trientine dicloridrato 250 mg cps (ESTERO)	Trattamento del M. di Wilson per i pazienti per i quali la D-penicillamina sia inefficace, insufficientemente efficace, non tollerata o controindicata	L. 648/96 dal 1999 Escluso con G.U. del 15/07/2019
Zinco acetato [^] (Wilzin® 25 mg flac da 250 cpr)	Trattamento del morbo di Wilson.	A - PHT RNRL
Zinco solfato [^] (Zinco solfato IDI® 200 mg cpr (sale eptaidrato)	M. di Wilson in pazienti non tolleranti o non responder a zinco acetato	L. 648/96 dal 2008

[^] Non sono raccomandati come terapia iniziale per lenta comparsa d'azione; indicati nei pazienti asintomatici o come terapia di mantenimento in pazienti stabili oppure in pazienti sintomatici in associazione ad agenti chelanti.

La trientina è un agente chelante selettivo del rame che ne inibisce l'assorbimento nel tratto GI e che migliora l'eliminazione sistemica del rame bivalente attraverso la formazione di un complesso stabile, facilmente escreto per via renale. L'assorbimento orale è lento ed il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto dopo 1,25-2 ore dalla somministrazione orale.

Trientina tetracloridrato (Cuprior®) ha perso la designazione di medicinale orfano ottenuta nel 2015, in seguito ad una rivalutazione del Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), dopo il parere positivo alla commercializzazione di EMA nel 2017.

L'Application registrativa presentata ad EMA è di tipo ibrido (secondo l'art. 10, paragrafo 3, della direttiva n. 2001/83/CE) in quanto si avvale del dossier registrativo completo di un prodotto di riferimento già autorizzato al commercio in uno Stato membro (Trientine Dihydrochloride 300 mg capsule, hard-UK).

La domanda presentata è composta da informazioni amministrative, dati completi sulla qualità, da uno studio comparativo sulla farmacocinetica con il medicinale di riferimento (TRIUMPH), da un secondo studio farmacocinetico di supporto, presentato come *summary* (TRIUMPH 2) e da dati preclinici appropriati.

E' stato, inoltre, presentato ad EMA un studio di coorte retrospettivo, a lungo termine, in 43 pazienti che hanno ricevuto TETA 4HCl e/o TETA 2HCl per almeno 12 mesi (studio Lariboisier).

Nello studio TRIUMPH dopo una dose singola di 600 mg di trientina (TETA) somministrata come dicloridrato e tetracloridrato a 23 volontari sani in due momenti diversi, TETA:

- è stata assorbita rapidamente, con valori T_{max} mediani di 2,00 h e 3,00 h, rispettivamente, con TETA 4HCl e TETA 2HCl;
- C_{max} e AUC_{0-inf} dell'assorbimento di TETA erano maggiori per TETA 4HCl: pari a ~68% per TETA 4HCl e a ~56% per TETA 2HCl;
- l'emivita ($t_{1/2}$) era analoga.

Lo studio di Lariboisier, di coorte, retrospettivo, a lungo termine, ha valutato l'evoluzione dei sintomi epatici e neurologici in 43 pazienti (di cui 11 bambini) che hanno ricevuto TETA 4HCl e/o TETA 2HCl per almeno 12 mesi.

I medici del centro hanno osservato che:

- i sintomi epatici sono stati giudicati come migliorati o invariati nel 100% dei casi con TETA 4HCl e nel 96% dei casi con TETA 2HCl.
- i sintomi neurologici sono stati giudicati come migliorati o invariati nel 100% dei casi con TETA 4HCl e nel 98% dei casi con TETA 2HCl

Nessuna differenza tra i due tipi di trattamento è stata riportata per i parametri della funzionalità epatica e per i livelli di Cu.

Lo studio non permette nessun tipo di valutazione d'efficacia per una serie di evidenti limiti:

- formulazione TETA 4HCl utilizzata non identica a quella di Cuprior®;
- disegno dello studio;
- numerosità del campione;
- bilanciamento fra i gruppi per fenotipo al baseline;
- valutazione "qualitativa" (migliorato/immodificato/peggiorato) dell'efficacia;
- mancata disponibilità di importanti informazioni (es. modalità di titolazione dei farmaci, tempistiche e parametri biochimici di valutazione, terapie concomitanti).

Sicurezza. Considerati i dati storici, la trientina è generalmente ben tollerata; gli eventi avversi segnalati più frequentemente sono reazioni cutanee, carenza di ferro dovuta alla chelazione indesiderata del ferro e gli eventi gastrointestinali.

2.4. Alirocumab: aggiornamento per estensione d'indicazione in prevenzione secondaria

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce le modifiche al Registro web AIFA per la prescrizione di alirocumab conseguenti alla negoziazione AIFA della specifica indicazione "*negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:*

- *in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,*

- **in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato"**

L'indicazione già rimborsata viene così integrata (le integrazioni sono riportate in grassetto):

- in prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine **e/o all'ezetimibe**;
- in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe **oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli** oppure con dimostrata intolleranza alle statine **e/o all'ezetimibe**.

2.5. Aggiornamenti sui farmaci oncologici

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione regionale del farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per i seguenti farmaci oncologici recentemente negoziati ed ai quali AIFA ha attribuito il requisito della innovatività condizionata:

- **venetoclax per l'indicazione in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL - chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente;**
- **caplacizumab per l'indicazione nel trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione;**
- **brentuximab vedotin per l'indicazione nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30 positivo, sottoposti ad almeno una precedente terapia sistemica**

ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR, nelle more della definizione del posto in terapia da parte del GReFO.

3.1 Ulipristal (Esmya®) e Ingenolo mebutato (Picato®): divieto di vendita

a. Ulipristal 5 mg compresse

DECISIONE DELLA CRF

Tenuto conto della recente decisione di EMA di sospendere temporaneamente la commercializzazione di ulipristal acetato 5 mg compresse (Esmya®) nella UE in attesa del completamento della revisione del rischio epatico, la CRF decide di:

- **eliminare la relativa scheda di valutazione (Documento PTR n. 247) e Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 246) dal PTR;**
- **riportare nel Prontuario la annotazione che l'uso del principio attivo è sospeso facendo riferimento alla relativa Nota con cui AIFA ha dato attuazione alla decisione assunta da EMA.**

La decisione definitiva relativa al mantenimento o eliminazione di ulipristal 5 mg compresse dal PTR verrà assunta sulla base di quanto le Autorità regolatorie decideranno al termine del processo di revisione della sicurezza del farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

A partire da dicembre 2017 EMA ha avviato un processo di revisione della sicurezza di ulipristal acetato 5 mg per il trattamento dei fibromi uterini a seguito della segnalazione di casi di pazienti con danno epatico durante la sorveglianza post-marketing che ha condotto inizialmente ad una modifica della scheda tecnica del farmaco al fine di limitarne l'uso nelle pazienti candidate a chirurgia o che non possono essere

sottoposte a chirurgia, prevedendo un controllo frequente della funzionalità epatica durante il trattamento e successivamente alla sua interruzione.

Poiché nonostante l'implementazione di tali misure in scheda tecnica, è giunta ad EMA la segnalazione di un ulteriore caso di danno epatico grave che ha reso necessario il trapianto di fegato, l'Autorità regolatoria a marzo 2020 ha deciso di sospendere temporaneamente in via cautelativa l'uso del farmaco nella UE fino a che non sarà completata la revisione del suo profilo di sicurezza.

Ha inoltre disposto la interruzione del trattamento nelle pazienti che stavano già assumendo ulipristal ed un controllo della funzionalità epatica per queste pazienti a 2-4 settimane dalla sua interruzione.

b. ingenolo mebutato

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole alla eliminazione dal PTR di ingenolo mebutato e della relativa scheda di valutazione: Documento PTR n. 233 relativo a: "Ingenolo mebutato". Tale decisione consegue alla revoca su rinuncia alla commercializzazione del farmaco da parte del Titolare AIC, dopo che EMA ne aveva sospeso temporaneamente la commercializzazione in attesa del completamento della revisione della sicurezza. I risultati finali di uno studio di confronto tra ingenolo mebutato ed imiquimod nel trattamento della cheratosi attinica non ancora pubblicati hanno, infatti, mostrato una maggior frequenza di carcinomi squamocellulari cutanei nelle aree trattate con ingenolo mebutato.

3.2 Nitrofurantoina: riclassificazione in rimborsabilità SSN

DECISIONE DELLA CRF

A seguito della riclassificazione in classe A di nitrofurantoina da parte di AIFA (GU n. 95 del 09.04.2020), la CRF esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR, in considerazione del fatto che le principali Linee Guida internazionali sul trattamento delle infezioni delle vie urinarie considerano nitrofurantoina di 1° scelta nel trattamento delle IVU non complicate.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 25 giugno 2020