



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 22 luglio 2021 ore 14:30 – 18:30

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Prof. Carlo Ferrari, Dott.ssa Barbara Gavioli, Dott. Giuseppe Longo, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott.ssa Silvia Ricconi, Dott.ssa Ester Sapigni, Prof.ssa Valeria Tugnoli.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

Hanno partecipato alla riunione il Dott. Matteo Volta, referente del Servizio Assistenza Ospedaliera per le malattie rare, essendo in discussione farmaci per il trattamento di malattie rare ed il Dott. Francesco Nonino, in qualità di coordinatore del Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci per il trattamento della sclerosi multipla, per la discussione di siponimod.

1.1 Approvazione del verbale della seduta del 24 giugno 2021

E' approvato il verbale della seduta del 20 maggio us; Il verbale della seduta del 24 giugno us verrà approvato via mail.

1.2 Aggiornamento COVID: anticorpi monoclonali e vaccini

Il Coordinatore informa la CRF che è attesa a breve la disponibilità dell'anticorpo monoclonale sotrovimab per il trattamento della COVID-19 lieve/moderata in pazienti domiciliari ad elevato rischio di evoluzione verso una forma grave della malattia: il Ministro della Salute ha, infatti, firmato il decreto che ne autorizza l'acquisizione per l'uso in terapia in condizioni emergenziali.

Verrà, pertanto, a breve, programmata una riunione del Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale al fine di aggiornare il Documento PTR n. 327 "Gli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato. Documento di indirizzo regionale".

2.1 Panel GreFO: aggiornamenti rispetto agli argomenti in valutazione

INIBITORI PARP PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO DEL TUMORE OVARICO IN 1°LINEA DI TERAPIA DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per i PARP inibitori (olaparib, olaparib+bevacizumab e niraparib) nel trattamento di mantenimento della risposta da chemioterapia di 1° linea a base di platino in pazienti adulte con carcinoma epiteliale, di alto grado, avanzato dell'ovaio, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo, esprime parere favorevole all'inserimento in PTR delle nuove indicazioni di olaparib+bevacizumab e niraparib.

La CRF, inoltre, approva le raccomandazioni elaborate dal Gruppo GREFO nei tre scenari clinici: *setting 1*: Popol. BRCA- mutata; *setting 2*: Popol. BRCA wild type/ HRD positive; *Setting 3*: Popol. BRCA wild type/ HRD negative; vedi albero).

Poiché attualmente le nuove indicazioni di olaparib+bevacizumab [*Trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), carcinoma della tuba di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD), definito dalla presenza di una mutazione BRCA1/2 e/o di instabilità genomica*] e niraparib [*come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma*

ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino] sono in fase di negoziazione AIFA, l'inserimento effettivo in PTR avverrà nel momento della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di rimborsabilità da parte di AIFA in accordo ai relativi criteri di eleggibilità.

FARMACI PER IL MIELOMA MULTIPO NELLE LINEE SUCCESSIVE ALLA PRIMA

DECISIONE DELLA CRF

La CRF presa visione dei nuovi trattamenti disponibili per il mieloma multiplo recidivato e/o refrattario relativi a:

-pomalidomide+bortezomib+desametasone (VPd): Pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide;

-elotuzumab+pomalidomide+desametasone (EPd): e' indicato in combinazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l'ultima terapia

decide di rendere disponibili le estensioni di indicazione dei due farmaci già presenti in PTR, che sono attualmente rimborsate SSN, sulla base di specifiche richieste da parte dei clinici in attesa di formulare le raccomandazioni d'uso da parte del gruppo GReFO nell'intera linea di terapia.

Il panel GReFO ematologico affronterà l'argomento nella prima riunione utile.

2.2. Nuovi farmaci per la fibrosi cistica

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR:

- dell'associazione precostituita di Ivacaftor/tezacaftor , associata in modo estemporaneo ad ivacaftor per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età ≥ 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G e 3849+10kbC \rightarrow T". Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT. La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalle regioni deve avvenire mediante il Registro web based AIFA;
- dell'associazione precostituita di Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor associata in modo estemporaneo ad ivacaftor per il "trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età ≥ 12 anni, che sono omozigoti per la mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) oppure eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione a funzione minima (MF)". Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT e gli è stata riconosciuta in sede di negoziazione l'innovatività. La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalle regioni deve avvenire mediante il Registro web based AIFA;

La CRF ha, inoltre, espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle estensioni delle indicazioni d'uso in ambito pediatrico per i seguenti farmaci:

- Ivacaftor per l'uso in monoterapia nei pazienti con fibrosi cistica di età compresa tra 1 e 2 anni ed un peso corporeo compreso tra 7 e 25 kg con mutazioni di gating;
- Ivacaftor/lumacaftor per l'uso nel trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR con un'età compresa tra 2 e 12 anni.

Verranno di conseguenza aggiornate le schede di valutazione CRF di ivacaftor e di ivacaftor/lumacaftor.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La fibrosi cistica (FC) è una malattia rara (la prevalenza nella UE è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui), a carattere autosomico recessivo. L'insorgenza dei segni e sintomi avviene di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio); la malattia ha un andamento cronico ed in genere progressivo.

Dal punto di vista genetico, è caratterizzata da mutazioni nel gene CFTR che codifica per una proteina canale cAMP-dipendente che regola lo scambio di elettroliti attraverso la membrana cellulare.

Sono state descritte più di 1.500 mutazioni, ma nel 70% dei casi circa la mutazione riguarda l'allele delta F508 (F508del) mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni. Le mutazioni possono comportare deficit quantitativo o qualitativo della proteina canale codificata dal gene CFTR a livello di membrana.

In particolare, la mutazione F508del influisce sulla proteina CFTR, principalmente causando un difetto dell'elaborazione e del trafficking cellulare. Ne consegue una riduzione della quantità di proteina CFTR sulla superficie della cellula. Inoltre, la quantità di F508del CFTR che raggiunge la superficie della cellula ha una bassa probabilità di apertura del canale (gating del canale difettoso).

Lo squilibrio nei livelli di ioni cloro transmembrana e nei livelli di ioni bicarbonato che si verifica come conseguenza comporta una riduzione della solubilità e la aggregazione delle mucine con conseguente aumento della densità delle secrezioni. Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio, il pancreas e, più raramente, l'intestino o il fegato, anche se possono essere interessati tutti gli organi interni. Nei maschi è solitamente presente sterilità.

Mortalità e morbilità dipendono dall'entità delle lesioni bronco-polmonari.

La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione delle mutazioni nel gene CFTR.

Il trattamento sintomatico è mirato ad ottenere il controllo dei sintomi/segni della malattia, delle infezioni respiratorie ed alla correzione di problemi digestivi e nutrizionali.

Da alcuni anni sono stati sviluppati farmaci che agiscono direttamente sul meccanismo eziopatogenetico della malattia, aumentando il *trafficking* di proteina CFTR funzionale alla superficie cellulare e/o la probabilità di gating della proteina una volta che ha raggiunto la superficie della cellula.

I farmaci attualmente disponibili appartengono alla famiglia dei "caftani", sono disponibili come monocomponenti o associazioni, in formulazione orale. L'individuazione del paziente candidato al trattamento con ciascun farmaco/associazione avviene sulla base della/delle mutazioni identificate.

In particolare:

- Ivacaftor in monoterapia è indicato e rimborsato a partire da 1 anno di età (e un peso a partire dai 7 kg) nei pazienti con FC che presentano le seguenti mutazioni di gating (classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R e, nei pazienti adulti che presentano la mutazione R117H;
- l'associazione preconstituita lumacaftor/ivacaftor è indicata e rimborsata a partire da 2 anni di età per l'uso nei pazienti con FC omozigoti per la mutazione F508del;
- l'associazione preconstituita tezacaftor/ivacaftor è indicata e rimborsata in associazione estemporanea con ivacaftor per l'uso a partire dai 12 anni di età in pazienti omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T;
- l'associazione preconstituita tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor è indicata e rimborsata in associazione estemporanea con ivacaftor per l'uso a partire dai 12 anni di età in pazienti omozigoti per la mutazione F508del oppure eterozigoti per F508del nel gene CFTR con una mutazione a funzione minima (MF). Si definiscono mutazioni a funzione minima (MF) le mutazioni che causano la perdita completa o quasi completa della funzione di trasporto dei cloruri di CFTR.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

a. estensioni pediatriche per ivacaftor in monoterapia e lumacaftor/ivacaftor

Le estensioni pediatriche si basano su studi a breve termine (durata massima: 24 settimane) il cui obiettivo primario era di valutare la sicurezza e la farmacocinetica dei farmaci in oggetto in pazienti pediatrici con fibrosi cistica che presentavano le mutazioni target del trattamento.

b. (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor

La registrazione mediante procedura centralizzata di (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor si è basata principalmente sui risultati degli studi EVOLVE ed EXPAND, che ne hanno valutato efficacia e sicurezza, rispettivamente, nei pazienti omozigoti per la mutazione F508del (studio EVOLVE) e nei pazienti eterozigoti che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T (studio EXPAND).

Lo studio **EVOLVE** è un RCT di fase III multicentrico, in doppio cieco che ha incluso 504 pazienti con diagnosi confermata di FC, omozigosi per la mutazione F508del, con un'età ≥ 12 anni (età media: 26 anni; il 23% dei pazienti aveva un'età compresa tra 12 a 18 anni) ed un valore di FEV₁ allo screening compreso tra il 40% ed il 90% dell'atteso (alla randomizzazione il FEV₁ medio era pari al 60% dell'atteso; il 9% circa dei pazienti aveva un valore di FEV₁ <40%, il 61,3% circa dei pazienti aveva un valore compreso tra il 40 ed il 70% ed il 29% tra il 70 ed il 90% dell'atteso) e malattia stabile. Oltre il 70% dei pazienti arruolati presentava una colonizzazione permanente dell'albero bronchiale da parte di *P. aeruginosa*. [Taylor-Cousar JL et al. NEJM 2017]

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor oppure placebo in aggiunta alla terapia per la FC in corso (rappresentata principalmente da broncodilatatori, dornase alfa, antibiotici (inalatori/orali) e corticosteroidi inalatori).

Lo studio è durato 24 settimane, attualmente è in corso l'estensione.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione assoluta del valore del FEV₁ in percentuale rispetto all'atteso (ppFEV₁) alla settimana 24 rispetto al baseline.

La variazione relativa del ppFEV₁, il tasso di riacutizzazioni, la variazione del BMI, e della qualità di vita (misurata come variazione del punteggio relativo al dominio respiratorio del questionario CFQ (CFQ-R) sono stati valutati come esiti secondari principali, secondo la gerarchia con cui sono di seguito elencati.

Principali risultati:

Variazione assoluta del ppFEV₁ alla settimana 24 rispetto al baseline (esito primario): nel braccio trattato con (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor si è osservato un aumento del ppFEV₁ a 24 settimane del 3,4% mentre nel braccio placebo una riduzione dello 0,6%; la differenza assoluta tra i bracci è stata pari al 4,0% [95% CI da +3,1 a +4,8]. La superiorità di (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor rispetto al placebo è stata, perciò, dimostrata.

Va comunque osservato che sia il beneficio osservato nel braccio a trattamento attivo che la differenza assoluta tra i bracci sono inferiori alla differenza minima considerata clinicamente rilevante secondo quanto definito da EMA per i farmaci impiegati per il trattamento della fibrosi cistica, pari al 5% assoluto.

Esiti secondari:

Variazione relativa del ppFEV₁ alla settimana 24 rispetto al baseline (esito secondario principale): nel braccio (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor l'incremento relativo osservato del ppFEV₁ è stato del 6,3% vs una riduzione relativa dello 0,5% nel braccio placebo. La differenza tra i bracci era statisticamente significativa e pari al 6,8% [95% CI 5,3-8,3].

Tasso annualizzato di riacutizzazioni: in 24 settimane si sono osservate 78 riacutizzazioni nel braccio (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor e 122 nel braccio placebo. Il tasso annualizzato di riacutizzazioni polmonari è risultato pari a 0,64 nel braccio a trattamento attivo ed a 0,99 nel braccio placebo, con un RR pari a 0,65 [95% CI da 0,48 a 0,88]. La differenza relativa è risultata statisticamente significativa.

Variazione assoluta del BMI a 24 settimane vs baseline: l'aumento di peso osservato è stato pari a 180 g nel braccio (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor e a 120 g nel braccio placebo; la differenza assoluta tra i bracci non è risultata statisticamente significativa: differenza assoluta 0,06 g [95% CI da -0,08 a +0,19].

Di conseguenza in base all'ipotesi statistica dello studio le differenze osservate tra i bracci per quanto riguarda gli altri esiti secondari sono state considerate non significative.

Lo studio **EXPAND** è un RCT multicentrico, in doppio cieco, crossover. Lo studio ha arruolato 248 pazienti con età ≥ 12 anni (età media 35 anni; il 14% dei pazienti aveva meno di 18 anni, il resto erano adulti), diagnosi di FC, eterozigosi per la mutazione F508del e che presentavano una mutazione a funzione residua del gene CFTR (tra: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G, e 3849+10kbC \rightarrow T) sul 2° allele, un FEV₁ pari al 40-90% dell'atteso (FEV₁ medio pari al 63% dell'atteso), funzione polmonare stabile, una concentrazione dei Cloruri nel sudore ≥ 60 mmol/L (concentrazione media 69,9 mmol/L) o documentata evidenza di malattia sinopolmonare cronica se la concentrazione dei cloruri nel sudore era < 60 mmol/L. [Rowe SM et al. NEJM 2017]

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1:1:1 a ricevere:

- (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor (2 bracci)
- ivacaftor in monoterapia (2 bracci)
- placebo (2 bracci)

per 8 settimane.

Dopo un periodo di wash out di 8 settimane:

- ciascuno dei 2 bracci che inizialmente aveva ricevuto (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor ha ricevuto, rispettivamente, ivacaftor in monoterapia oppure placebo;
- ciascuno dei 2 bracci che aveva inizialmente ricevuto ivacaftor in monoterapia ha ricevuto, rispettivamente, (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor oppure placebo;
- ciascuno dei 2 bracci che aveva inizialmente ricevuto placebo ha ricevuto, rispettivamente, (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor o ivacaftor

per 8 settimane.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione assoluta del ppFEV₁ alla media tra le settimane 4 e 8 vs baseline in ciascun periodo di intervento. L'obiettivo dello studio era di dimostrare la superiorità di (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor e di ivacaftor in monoterapia rispetto al placebo.

L'esito secondario principale era rappresentato dalla variazione del punteggio relativo al dominio respiratorio del questionario CFQ (CFQ-R), un questionario validato che misura l'impatto della malattia sulla qualità di vita percepito dal paziente¹.

Gli esiti sono stati valutati in ordine gerarchico; i risultati ottenuti nei due periodi di trattamento sono stati cumulati per ciascun confronto.

Principali risultati:

Variatione assoluta del ppFEV₁ (esito primario): la differenza assoluta rispetto al placebo è stata pari, rispettivamente, a +6,8% [95% CI da 5,7 a 7,8] per (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor e a +4,7% [95% CI da 3,7 a 5,8] per ivacaftor in monoterapia. Entrambi i trattamenti attivi sono risultati superiori al placebo; solo per la associazione si è ottenuto un risultato medio superiore alla differenza minima clinicamente rilevante.

Variatione assoluta del punteggio CFQ-R (esito secondario principale): la differenza rispetto al placebo è stata di 11,1 punti [95% CI da 8,7 a 13,6] per l'associazione (tezacaftor/ivacaftor) + ivacaftor e di 9,7 punti [95% CI da 7,2 a 12,2] per ivacaftor in monoterapia. Entrambi i trattamenti sono risultati superiori al placebo; per entrambi i trattamenti la differenza osservata era clinicamente rilevante.

Sicurezza: la maggior parte degli eventi avversi segnalati sono stati lievi o moderati. I principali nei due studi erano rappresentati dalla comparsa di riacutizzazioni infettive della FC, tosse, spossatezza e cefalea. Il 2,8% dei pazienti nello studio EVOLVE e nessun paziente nello studio EXPAND (nel gruppo trattato con tezacaftor/ivacaftor), vs rispettivamente il 3,1% e $< 1\%$ dei trattati con placebo hanno interrotto la terapia per gli eventi avversi.

c. (Tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor

la registrazione mediante procedura centralizzata di (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor si è basata principalmente sui risultati degli studi di fase III n.102 e 103.

Lo **studio 102** è un RCT multicentrico, in doppio cieco, che ha arruolato 403 pazienti di età ≥ 12 anni (età media 26 anni; il 71% dei pazienti erano adulti), con diagnosi di FC ed un genotipo F508del/MF², un valore

¹ Differenza minima clinicamente rilevante: 4 punti

di ppFEV₁ tra 40% e 90% dell'atteso (medio 61% dell'atteso), malattia stabile secondo giudizio dello sperimentatore. [Middleton PG et al. NEJM 2019]

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor o placebo; sono stati stratificati alla randomizzazione in base al ppFEV₁ (<70% vs ≥70%), età (<18 anni vs ≥18 anni alla visita di screening) e sesso.

Lo studio è durato 24 settimane.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione assoluta del ppFEV₁ a 4 settimane vs baseline.

Gli esiti secondari, valutati a 24 settimane, comprendevano: la variazione assoluta del ppFEV₁ vs baseline; il numero di riacutizzazioni polmonari e la variazione del punteggio CFQ-R.

Principali risultati:

Variatione assoluta del ppFEV₁ a 4 settimane (esito primario): il ppFEV₁ è aumentato del 13,6% nel braccio (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor e si è ridotto dello 0,2% nel braccio placebo, con una differenza tra i bracci di +13,8% [95% CI da 12,1 a 15,4]. E' stata dimostrata la superiorità; inoltre, la differenza osservata è risultata clinicamente rilevante.

Esiti secondari:

Variatione assoluta del ppFEV₁ a 24 settimane vs baseline: ha confermato quanto osservato alla valutazione a 4 settimane: la variazione osservata a 24 settimane è stata pari a +13,9% nel braccio (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor vs -0,4% nel braccio placebo; differenza tra i bracci: +14,3% [95% CI da 12,7 a 15,8].

Riacutizzazioni polmonari a 24 settimane: si sono osservati 41 eventi nel braccio (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor vs 113 eventi nel braccio placebo, corrispondenti ad un tasso annualizzato rispettivamente di 0,37 e 0,98. La differenza tra i bracci è risultata statisticamente significativa: RR 0,37 [95% CI da 0,25 a 0,55].

Variatione del punteggio CFQ-R: lo score CFQ-R è aumentato di 17,5 punti nel braccio (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor e si è ridotto di 2,7 punti nel braccio placebo. La differenza assoluta tra i bracci, pari a 20,2 punti [95% CI da 17,5 a 23,0] era statisticamente significativa e clinicamente rilevante.

Lo studio **103** è un RCT multicentrico, in doppio cieco, di superiorità che ha arruolato 107 pazienti di età ≥ 12 anni (età media 28 anni), diagnosi confermata di FC, omozigoti per la mutazione F508del, con un ppFEV₁ tra il 40% ed il 90% dell'atteso (ppFEV₁ medio: 60% circa dell'atteso; il 61% dei pazienti presentava un valore di ppFEV₁ tra il 40 ed il 70% dell'atteso, poco meno di 1/3 dei pazienti tra il 70 ed il 90%), malattia stabile secondo giudizio dello sperimentatore. I pazienti arruolati provenivano da una fase di run in cui avevano ricevuto per 4 settimane TEZA/IVA + IVA e sono stati randomizzati 1:1 a proseguire con TEZA/IVA + IVA o a ricevere TEZA/IVA/ELEXA + IVA per 4 settimane. E' attualmente in corso l'estensione in aperto dello studio in cui tutti i pazienti sono trattati con TEZA/IVA/ELEXA + IVA per una durata prevista di 96 settimane. [Heijerman HGM et al. Lancet 2019]

L'esito primario era rappresentato dalla variazione assoluta del ppFEV₁ a 4 settimane vs baseline³; gli esiti secondari principali erano rappresentati dalla variazione assoluta dei livelli dei cloruri nel sudore e dalla variazione del punteggio nel Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain (CFQ-R RD).

Principali risultati:

Variatione assoluta del ppFEV₁ a 4 settimane (esito primario): nelle 4 settimane dello studio il ppFEV₁ è aumentato del 10,4% nel braccio TEZA/IVA/ELEXA + IVA e dello 0,4% nel braccio TEZA/IVA + IVA, con una differenza tra i bracci di +10,0% [95%CI 7,4-12,6]. E' stata perciò dimostrata la superiorità di TEZA/IVA/ELEXA + IVA vs TEZA/IVA + IVA; la differenza osservata è risultata clinicamente rilevante.

² Ovvero pazienti eterozigoti con presenza sul 2° allele di una mutazione a funzione minima (MF). Secondo la definizione adottata nello studio, le mutazioni a funzione minima sono rappresentate dalle mutazioni che comportano la mancata produzione di proteina CFTR oppure che comportano la produzione di una proteina CFTR non responsiva a ivacaftor o a tezacaftor/ivacaftor in vitro.

³ il valore al baseline è quello misurato al termine del run in

Esiti secondari principali:

Variazione assoluta dei livelli dei cloruri nel sudore alla settimana 4 vs baseline: i livelli di cloruri si sono ridotti mediamente di 43,4 mmol/l nel braccio TEZA/IVA/ELEXA + IVA e sono aumentati di 1,7 mmol/l nel braccio TEZA/IVA +IVA. La differenza assoluta tra i bracci TEZA/IVA/ELEXA +IVA e TEZA/IVA+IVA è stata pari a -45,1 mmol/l [95% CI da -50,1 a -40,1]. TEZA/IVA/ELEXA +IVA è risultato superiore al comparator.

Variazione del punteggio CFQ-R (dominio respiratorio): il punteggio CFQ-R è aumentato di 16 punti nel braccio TEZA/IVA/ELEXA +IVA e si è ridotto di 1,4 punti nel braccio TEZA/IVA +IVA, con una differenza assoluta tra i bracci di +17,4 punti [95% CI da 11,8 a 23,0]. TEZA/IVA/ELEXA + IVA è risultato superiore al comparator e la differenza tra i bracci è risultata clinicamente rilevante.

Va osservato che i benefici osservati con TEZA/IVA/ELEXA+IVA rispetto a TEZA/IVA+IVA, sia in termini spirometrici che di qualità della vita correlata alla malattia, derivano da uno studio di breve durata (4 settimane) mentre non sono disponibili dati a più lungo termine che consentano di stabilire se tali risultati si mantengano o meno nel tempo.

Sicurezza: tra gli eventi avversi più comunemente segnalati con entrambi i trattamenti, vi sono la tosse, la cefalea, le infezioni delle vie aeree e l'emottisi. La maggior parte sono stati considerati lievi/moderati. E' stato segnalato un solo caso di evento avverso grave considerato correlato al trattamento: una riacutizzazione polmonare in un paziente trattato con TEZA/IVA/ELEXA +IVA.

AIFA ha riconosciuto a (tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor) + ivacaftor l'innovatività per entrambe le indicazioni registrate sulla base di:

a. pazienti con FC omozigoti per la mutazione F508del

- un bisogno terapeutico moderato, in presenza di alternative terapeutiche disponibili per la stessa indicazione
- un valore terapeutico aggiunto giudicato importante, per i benefici dimostrati su esiti clinicamente rilevanti e sulla qualità di vita nello studio di confronto vs TEZA/IVA +IVA
- una qualità delle prove moderata, valutata con il metodo GRADE. Allo studio registrativo 103 è stato applicato un downgrading per "indirectness" (la durata dello studio breve in rapporto alla cronicità della malattia ed alla durata del trattamento nella pratica clinica rende incerta la trasferibilità dei risultati).

La Scheda di valutazione è disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/126_KAFTRIO_KALYDECO_genotipo_F_F_scheda_innovativita_GRADE.pdf

b. pazienti con FC eterozigoti per la mutazione F508del che presentano un mutazione a funzione minima (MF)

- un bisogno terapeutico importante, in assenza di alternative terapeutiche disponibili per l'indicazione con impatto su esiti clinicamente rilevanti
- un valore terapeutico aggiunto giudicato importante, per i benefici dimostrati su esiti clinicamente rilevanti (incremento del ppFEV1 e riduzione delle riacutizzazioni) e sulla qualità di vita nello studio 102
- una qualità delle prove moderata, valutata con il metodo GRADE. Allo studio registrativo 102 è stato applicato un downgrading per "indirectness" (la durata dello studio breve in rapporto alla cronicità della malattia ed alla durata del trattamento nella pratica clinica rende incerta la trasferibilità dei risultati).

La Scheda di valutazione è disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/127_KAFTRIO_KALYDECO_genotipo_F_MF_scheda_innovativita_GRADE.pdf

2.3. Tofacitinib nel trattamento della Colite Ulcerosa.

Argomento non trattato.

2.4. Siponimod nella Sclerosi Multipla

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento di siponimod in PTR per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria, nelle more della definizione del posto in terapia del farmaco da parte del Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale farmaci neurologici – farmaci per la sclerosi multipla. La prescrizione del farmaco da parte dei Centri sclerosi multipla deve avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia Italiana del Farmaco in fase di negoziazione e riportati nella Scheda AIFA di prescrizione cartacea.

Il farmaco è classificato in classe A RRL, PHT.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) rappresenta l'evoluzione della SM recidivante-remittente, è caratterizzata da disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. Si distingue in attiva (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o non attiva, ed in progressiva (evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza) o non progressiva.

Sono disponibili per il trattamento della SMSP:

- l'IFN beta 1b sc, con indicazione nella fase attiva caratterizzata in base alle recidive, prescrivibile in regime SSN in base alla Nota AIFA 65;
- il mitoxantrone ev, con indicazione nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da SM progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia, definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi;
- azatioprina e ciclofosfamide, inserite in L.648 per l'uso nelle "malattie autoimmuni a carattere neurologico".

Siponimod è un modulatore del recettore S1P. L'effetto immunomodulatore deriva dall'azione di sequestro dei linfociti T e B negli organi linfoidi secondari, a cui consegue la riduzione dei linfociti periferici circolanti. Analogamente a fingolimod, con cui condivide il meccanismo d'azione, siponimod è somministrabile per via orale.

I pazienti prima di accedere al trattamento devono essere sottoposti a genotipizzazione del CYP2C9, al fine di stabilire il loro stato di metabolizzatore.

La posologia abituale è di 2 mg/die ma nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, che metabolizzano più lentamente il farmaco, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg/die, mentre nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, siponimod non deve essere somministrato, per il potenziale rischio di tossicità.

AIFA in fase di negoziazione ha definito i criteri di eleggibilità al trattamento. In particolare, le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento *"devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6,5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di ≥ 1 per i pazienti con EDSS $< 6,0$ allo screening, e $\geq 0,5$ punti per i pazienti con EDSS $\geq 6,0$ allo screening"*.

AIFA ha inoltre specificato per che SMSP attiva si intende *"una malattia evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per es. lesioni in T1 Gd+ o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume)"*.

Tali criteri sono riportati nella Scheda AIFA cartacea "per la prescrizione dei DMD nel trattamento della SM per linee successive alla prima", a cui il farmaco è stato aggiunto.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata di siponimod si è basata principalmente sui risultati dello studio EXPAND, un RCT multicentrico, in doppio cieco, event and exposure driven, durato una mediana di 21 mesi⁴. [Kappos L et al. Lancet 2018]

Lo studio ha arruolato 1.651 pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni (età media 48 anni; l'82% dei pazienti aveva più di 41 anni), con diagnosi di SMSP (da una media di 4 anni), un EDSS score di 3,0-6,5 (score medio 5,4 (56% dei pazienti aveva un EDSS score tra 6,0 e 6,5, il 27% tra 3 e 4,5, mentre la maggior parte dei rimanenti tra 5,0 e 5,5), una storia di SM RR (secondo i criteri di McDonald rev. 2010) [diagnosticata in media 12-13 anni prima], una progressione documentata della disabilità nei 2 anni precedenti e nessuna evidenza di ricadute nei 3 mesi precedenti la randomizzazione. Nei due anni precedenti i pazienti arruolati avevano avuto in media 0,7 recidive e 0,2 nell'anno precedente. Il 22% dei pazienti era naïve alla terapia con farmaci disease modifying (DMD); del 78% che era trattato con DMD la maggior parte aveva assunto IFN o glatiramer ed oltre la metà aveva interrotto il trattamento per inefficacia.

Ai fini dell'arruolamento è stata condotta la genotipizzazione del CYP2C9; sono stati esclusi coloro che presentavano un genotipo CYP2C9*3*3

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere siponimod o placebo. La randomizzazione era stratificata in base al Paese del Centro arruolatore.

L'esito primario era rappresentato dal tempo alla progressione della disabilità confermata (CDP)⁵ a 3 mesi; gli esiti secondari principali erano rappresentati dal tempo al peggioramento confermato a 3 mesi di almeno il 20% vs baseline del test T25FW (timed 25-foot walk test)⁶ e dalla variazione vs baseline del volume delle lesioni pesate in T2 alla RM.

Tra gli altri esiti secondari sono stati valutati: le CDP confermate a 6 mesi ed il tasso annualizzato di ricadute (ARR).

Principali risultati:

Progressione confermata della disabilità (CDP) a 3 mesi (esito primario): l'esito è riportato in termini di percentuale di pazienti che hanno sviluppato, nel periodo di osservazione, una CDP confermata a 3 mesi. L'esito ha interessato il 26% dei pazienti nel braccio siponimod vs il 32% dei pazienti nel braccio placebo; l'HR per l'evento era pari a 0,79 [95%CI 0,65-0,95]. Siponimod si è dimostrato superiore a placebo.

In base ai risultati di una analisi per sottogruppi, i pazienti con malattia attiva, in rapida progressione e con disabilità moderata/grave sembrano essere quelli che traggono un vantaggio dal trattamento con siponimod.

Esiti secondari:

principali:

Peggioramento confermato a 3 mesi di almeno il 20% vs baseline del test T25FW: si è verificato nel 40% dei pazienti nel braccio siponimod e nel 41% dei pazienti nel braccio placebo. La differenza tra i bracci non era statisticamente significativa.

Variazione vs baseline del volume delle lesioni pesate in T2 alla RM: la differenza tra il braccio siponimod ed il braccio placebo a 12 mesi era pari in media a -613 mm³ [95%CI da -800 a -426], a 24 mesi era pari a -695 mm³ [95%CI da -877 a -513].

Poiché gli esiti secondari principali sono valutati in ordine gerarchico, la variazione delle lesioni T2 pesate va interpretata con prudenza anche se statisticamente significativa. La stima puntuale della differenza tra i bracci è ampia e quindi indica comunque un possibile beneficio dal trattamento con siponimod.

Altri esiti secondari:

CDP confermate a 6 mesi: si è osservata nel 20% dei pazienti nel braccio Siponimod e nel 26% dei pazienti nel braccio placebo, HR 0,74 [95%CI 0,60-0,92]. La differenza assoluta tra i bracci osservata a 6 mesi sembra indicare che il beneficio osservato per siponimod a 3 mesi sia conservato.

⁴ in seguito ad un emendamento per il N. di eventi di disabilità (CDP) osservati rispetto all'atteso, si è stabilito di interrompere l'RCT dopo che si fossero osservati 374 CDP e dopo che ≥95% dei pz aveva trascorso in studio 12 mesi.

⁵ La progressione della disabilità confermata a 3 mesi era definita come l'aumento di 1 punto dello score EDSS se lo score iniziale era compreso tra 3,0 e 5,0 o di 0,5 punti se lo score iniziale era compreso tra 5,5 e 6,5, confermato a 3 mesi

⁶ misura il tempo in secondi che il pz ci mette a percorrere 25 piedi = 7,62 m

ARR: è stato pari a 0,07 nel braccio siponimod ed a 0,16 nel braccio placebo, con un RR di 0,45 [95% CI da 0,34 a 0,59].

Sicurezza: gli eventi avversi segnalati sono stati riportati in modo descrittivo, senza una valutazione statistica delle differenze osservate tra i bracci. Una percentuale numericamente maggiore di pazienti nel braccio siponimod ha manifestato reazioni avverse precedentemente associate ai modulatori del recettore S1P: bradicardia all'inizio del trattamento (4% dei pazienti vs 3% con placebo), ipertensione (12% vs 9%), linfopenia (1% vs 0%), edema maculare (2% vs <1%). Anche le convulsioni sono risultate numericamente più frequenti nel braccio siponimod (2% vs <1% con placebo).

Osservazioni allo studio:

La CRF ha osservato che:

- la popolazione arruolata nello studio EXPAND è solo parzialmente rappresentativa dei pazienti con SMSP, poiché sono stati inclusi pazienti giovani, con una storia recente di evoluzione della malattia e con malattia attiva;
 - la progressione della disabilità confermata a 3 mesi è stata scelta come esito primario dello studio, mentre la CDP a 6 mesi rappresenta solo uno degli esiti secondari pur avendo dal punto di vista clinico un maggior peso ai fini della valutazione dell'evoluzione della malattia;
- Infine, occorre tenere conto del fatto che il farmaco è stato approvato a maggioranza dal CHMP con il parere divergente di 3 Stati membri (Danimarca, Francia ed Austria), motivato dal fatto che la domanda di registrazione si è basata principalmente sui risultati di un unico RCT che presenta secondo i componenti del CHMP le seguenti criticità metodologiche:
- validità interna dello studio compromessa dall'unblinding del personale coinvolto
 - inclusione di una quota rilevante di pazienti con malattia attiva (relapse/esito RM)
 - effetto sulla progressione della disabilità non adeguatamente dimostrato.

2.5. Cannabidiolo nel trattamento delle S. di Lennox Gastaut e di Dravet

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della specialità a base di olio di cannabidiolo (CBD) al 10% per le indicazioni rimborsate: terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti di età ≥ 2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno 2 diversi farmaci antiepilettici e inoltre sia fallito il trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci: rufinamide, stiripentolo o topiramato. Il farmaco è classificato in classe A RRL PHT ed in sede di negoziazione ha ottenuto il riconoscimento dell'innovatività condizionata.

La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi, trattamento e follow up della LGS e della DS individuati dalla Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso il Piano terapeutico AIFA cartaceo, in accordo ai criteri di eleggibilità al trattamento riportati.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La sindrome di Lennox Gastaut (LGS) e la sindrome di Dravet (DS) sono due forme di epilessia encefalopatica ad insorgenza precoce durante l'infanzia.

Entrambe presentano una prognosi infausta e si associano a comorbilità spesso gravi, in particolare a ritardo nello sviluppo e compromissione cognitiva, e ad una ridotta aspettativa di vita.

LGS: ha un'incidenza di circa 1:4.000 nati ed una prevalenza stimata di circa 15/100.000. Si ritiene che la LGS rappresenti l'1 - 4% di tutte le epilessie dell'infanzia (insorgenza: in genere tra i 3 ed i 5 anni di età).

Non è stato identificato un fattore causale; si ritiene che la maggior parte dei casi siano imputabili ad uno sviluppo anomalo della corteccia cerebrale o ad infezioni, o ancora ad eventi ischemici o ad un carente apporto di ossigeno alla corteccia nel periodo che precede la nascita.

E' caratterizzata dall'insorgenza di crisi epilettiche di diverso tipo (prevalentemente toniche, atoniche e assenze atipiche). Sono tipiche le crisi di caduta.

L'EEG mostra un andamento caratteristico a picchi e onde a bassa frequenza. Le crisi epilettiche permangono anche in età adulta e possono progredire a status epilepticus (SE).

DS: ha un'incidenza di circa 1:20.000 nati ed una prevalenza stimata di circa 3/100.000. Si ritiene che la DS rappresenti circa il 7% di tutte le forme gravi di epilessia ad insorgenza prima dei 3 anni di età. Tra il 70 e l'80% dei pazienti presenta un'alterazione della funzione del trasportatore di membrana del sodio.

La DS è caratterizzata da crisi epilettiche di diverso tipo (febbrili ed afebbrili, generalizzate ed unilaterali, cloniche o tonico-cloniche) che compaiono nel 1° anno di vita (in genere tra 4 ed 8 mesi, spesso in concomitanza con un episodio febbrile).

Nei bambini tra 1 e 4 anni si possono presentare altri tipi di crisi, tra cui le crisi focali, miocloniche e le assenze atipiche. In genere la malattia evolve a status epilepticus (SE).

Sia la DS che la LGS si associano a morte improvvisa ed inattesa in corso di epilessia (SUDEP).

In entrambe le forme di epilessia, l'approccio terapeutico è finalizzato ad ottenere un adeguato controllo delle crisi, risulta molto eterogeneo e varia in funzione del tipo di crisi "preponderante" e del profilo di tollerabilità osservato nel singolo paziente.

Solo lo stiripentolo (in add on al valproato e clobazam) ha l'indicazione approvata specificamente per il trattamento della DS, Tuttavia, nella pratica clinica vengono comunemente utilizzate associazioni comprendenti valproato di sodio, clobazam, topiramato e levetiracetam, mentre gli antiepilettici modulatori dei canali del sodio (es. CBZ, OXCZ, LTG, fenitoina o vigabatrin) vengono evitati per il rischio di aggravamento delle crisi.

Nel trattamento della LGS vengono comunemente utilizzati valproato di sodio, topiramato, rufinamide, lamotrigina, felbamato, levetiracetam, clobazam. Tra questi, i primi cinque sono registrati specificamente per il trattamento della LGS.

L'utilizzo del clobazam compresse nel trattamento delle due forme di epilessia avviene attualmente in base all'inserimento del farmaco nell'allegato P8 (farmaci ad uso pediatrico, ATC M-N) della legge 648/96.

Sia nella DS che nella LGS la politerapia è molto comune e raramente si riesce a ottenere la libertà dalle crisi. Più del 90% dei bambini, infatti, presenta farmacoresistenza e un controllo inadeguato a causa dell'eterogeneità delle risposte alle terapie attualmente disponibili e della natura altamente refrattaria delle crisi stesse.

Il meccanismo con cui il cannabidiolo (CBD) esercita i suoi effetti anticonvulsivanti non è noto con precisione ma sembra dipendere da una riduzione dell'iperexcitabilità neuronale secondaria alla modulazione del calcio intracellulare tramite i canali GPR55 e dalla modulazione della trasduzione del segnale mediata dall'adenosina attraverso l'inibizione della sua captazione cellulare attraverso il trasportatore nucleosidico equilibrativo di tipo 1 (ENT1).

La specialità medicinale è una soluzione orale oleosa che contiene CBD al 10% solubilizzato con etanolo in olio di sesamo.

La posologia iniziale è di 2,5 mg/kg BID per una settimana, quella di mantenimento di 5 mg/kg BID. E' prevista la possibilità di aumentare la dose in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità individuale fino ad un massimo di 10 mg/kg BID. L'RCP riporta che ogni aumento di dose oltre i 10 mg/kg/die, dovrà avvenire tenendo in considerazione il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente ed attenendosi dettagliatamente al programma di monitoraggio; in particolare è prevista una valutazione della funzionalità epatica ad intervalli prefissati.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

La registrazione mediante procedura centralizzata della specialità a base di CBD 10% si è basata principalmente sui risultati di 4 RCT di fase III, di cui sono attualmente in corso gli studi di estensione.

In particolare:

- gli studi **GWPCARE-1 parte B** [Devinsky O et al NEJM 2017] e **GWPCARE-2** [Miller I et al JAMA Neurol 2020] hanno valutato l'olio di CBD al 10% in add on alla terapia antiepilettica in corso in pazienti con diagnosi di DS, un'età compresa tra 2 e 18 anni (età media: 10 anni nello studio 1 parte B e 9 anni nello studio 2) e crisi epilettiche farmacoresistenti (i pazienti di entrambi gli studi dovevano presentare, ai fini dell'eleggibilità, almeno 4 crisi convulsive nei 28 giorni del baseline nonostante la terapia antiepilettica in corso, avevano una storia di trattamento con numerosi antiepilettici ed assumevano al momento dell'arruolamento una mediana di 3 farmaci, tra cui i più comunemente impiegati erano rappresentati da clobazam, valproato, stiripentolo, levetiracetam topiramato);

- gli studi **GWPCARE-3** [Devinsky O et al NEJM 2018] e **GWPCARE-4** [Thiele EA et al Lancet 2018] hanno valutato l'olio di CBD al 10% in add on alla terapia antiepilettica in corso in pazienti con una diagnosi di LGS, un'età compresa tra 2 e 55 anni (età media 15 anni) e crisi epilettiche farmacoresistenti (i pazienti di entrambi gli studi dovevano presentare ai fini dell'eleggibilità almeno 2 crisi di caduta/settimana nei 28 giorni del baseline nonostante la terapia antiepilettica in corso, avevano una storia di trattamento con una mediana di 6 antiepilettici ed assumevano al momento dell'arruolamento una mediana di 3 antiepilettici contemporaneamente).

Gli studi presentavano un disegno simile: era previsto un periodo di 4 settimane di baseline in cui veniva valutata la frequenza e tipologia delle crisi epilettiche in generale e di quelle indice (crisi convulsive per la DS, crisi di caduta per la LGS), al termine del quale venivano randomizzati a ricevere olio di CBD al 10% oppure placebo in add on alla terapia in corso. Era prevista una fase di titolazione del farmaco di 2 settimane, seguita da una fase di mantenimento di 12 settimane, per una durata complessiva della fase in doppio cieco di 14 settimane, al termine delle quali i pazienti potevano essere arruolati negli studi di estensione.

L'esito primario era rappresentato per tutti gli studi dalla variazione percentuale della frequenza delle crisi indice (convulsive per la DS, di caduta per la LGS) nell'arco di 28 giorni valutata alla 14° settimana vs baseline.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati la percentuale di pazienti che hanno avuto una riduzione pari ad almeno il 50%, il 75% o il 100% delle crisi epilettiche indice e la variazione percentuale della frequenza complessiva delle crisi epilettiche a 14 settimane vs baseline.

Lo studio 1 parte B (DS) e lo studio 3 (LGS) hanno valutato unicamente la posologia più elevata di CBD 10%, ovvero la dose di 20 mg/kg/die (10 mg/kg BID), mentre lo studio 2 (DS) e lo studio 4 (LGS) hanno valutato anche la dose di 10 mg/kg/die (5 mg/kg BID).

Principali risultati:

Oltre il 90% dei pazienti in tutti gli studi li ha completati.

a. Studi nella DS (GWPCARE-1 parte B e GWPCARE-2)

Variatione percentuale della frequenza delle crisi convulsive nei 28 giorni vs baseline valutata a 14 settimane (esito 1°): sia il dosaggio di 20 mg/kg/die (studi GWPCARE-1 e GWPCARE-2) che il dosaggio di 10 mg/kg/die (studio GWPCARE-2) di CBD 10% si sono dimostrati superiori al placebo.

Con il dosaggio di 20 mg/kg/die si è osservata una riduzione della frequenza delle crisi convulsive vs baseline del 38,9% nello studio 1 parte B e del 45,7% nello studio 2 vs, rispettivamente, una riduzione del 13,3% e del 26,9% nell'uno e nell'altro studio con il placebo. La differenza assoluta tra i bracci era pari a -22,8% [95% CI da -41,1 a -5,4] nello studio 1 parte B e a -25,7% [95%CI da -43,2 a -2,9] nello studio 2.

Con il dosaggio di 10 mg/kg/die si è osservata (solo nello studio 2) una riduzione della frequenza delle crisi convulsive vs baseline del 48,7%; la differenza assoluta vs placebo era pari a -29,8% [95% CI da -46,2 a -8,4].

Esiti secondari principali:

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione delle crisi convulsive $\geq 50\%$: la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa solamente nello studio GWPCARE-2, dove entrambi i dosaggi si sono dimostrati più efficaci del placebo: il 49,3% dei pazienti nel braccio CBD 20 mg/kg/die (CBD20) ed il 43,9% nel braccio CBD 10 mg/kg/die (CBD 10) ha ottenuto un dimezzamento delle crisi convulsive vs il 26,2% dei pazienti con placebo, OR, rispettivamente, pari a 1,7 [95% CI da 1,3 a 5,7] per il confronto CBD20 vs placebo e a 2,2 [95% CI da 1,1 a 4,6] per il confronto CBD10 vs placebo.

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione delle crisi convulsive $\geq 75\%$: anche rispetto a questo esito, la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa solamente nello studio GWPCARE-2, dove entrambi i dosaggi si sono dimostrati più efficaci del placebo: il 17,9% dei pazienti nel braccio CBD20 ed il 30,3% nel braccio CBD 10 ha raggiunto questo target vs il 6,2% dei pazienti con placebo, OR, rispettivamente, pari a 3,3 [95% CI da 1,1 a 10,9] per il confronto CBD20 vs placebo e a 6,6 [95% CI da 2,1 a 20,7] per il confronto CBD10 vs placebo.

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione delle crisi convulsive del 100%: pochi pazienti hanno raggiunto questo esito e la differenza vs placebo non è risultata statisticamente significativa in alcuno studio.

Variazione percentuale della frequenza totale delle crisi epilettiche nei 28 giorni valutata a 14 settimane vs baseline: la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di CBD e, per il dosaggio da 20 mg/kg/die, in entrambi gli studi.

La riduzione vs baseline della frequenza totale delle crisi epilettiche con CBD20 è stata del 28,6% nello studio 1 parte B e del 46,3% nello studio 2 vs una riduzione del 9% e del 29,7% con placebo, rispettivamente nei due studi. La differenza assoluta tra i bracci è stata pari a -19,2% [95% CI da -39,3 a -1,2] nello studio 1 parte B e a -25,1% [95% CI da -41,9 a -3,5] nello studio 2.

La riduzione vs baseline della frequenza totale delle crisi epilettiche con CBD10 (solo nello studio 2) è stata pari al 56,4%, con una differenza assoluta vs placebo di -38,0% [95% CI da -51,9 a -20,1].

b. Studi nella LGS (GWPCARE-3 e GWPCARE-4)

Variazione percentuale della frequenza delle crisi di caduta nei 28 giorni vs baseline valutata a 14 settimane (esito 1°): sia il dosaggio di 20 mg/kg/die (studi GWPCARE-3 e GWPCARE-4) che il dosaggio di 10 mg/kg/die (studio GWPCARE-3) di CBD 10% si sono dimostrati superiori al placebo.

Con CBD20 si è osservata una riduzione della frequenza delle crisi convulsive vs baseline del 41,9% nello studio 3 e del 43,9% nello studio 4 vs, rispettivamente, una riduzione del 17,2% e del 21,8% nell'uno e nell'altro studio con il placebo. La differenza assoluta tra i bracci era pari a -21,6% [95% CI da -34,8 a -6,7] nello studio 3 e a -17,2% [95% CI da -30,3 a -4,1] nello studio 4.

Con CBD10 si è osservata (solo nello studio 3) una riduzione della frequenza delle crisi convulsive vs baseline del 37,2%; la differenza assoluta vs placebo era pari a -19,2% [95% CI da -31,2 a -7,7].

Esiti secondari principali (alla 14° settimana vs baseline):

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione delle crisi di caduta $\geq 50\%$: entrambi i dosaggi di CBD si sono dimostrati più efficaci del placebo. Nello studio 3, il 39% dei pazienti nel braccio CBD20 ed il 36% nel braccio CBD10 ha ottenuto un dimezzamento delle crisi convulsive vs il 14% dei pazienti con placebo, con un OR pari a 3,9 [95% CI da 1,8 a 8,5] per il confronto CBD20 vs placebo e a 3,3 [95% CI da 1,5 a 7,3] per il confronto CBD10 vs placebo.

Nello studio 4 ha ottenuto un dimezzamento delle crisi di caduta il 44% dei pazienti con CBD20 vs il 24% dei pazienti con placebo, OR 2,6 [95% CI da 1,3 a 5,0].

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione delle crisi di caduta $\geq 75\%$: solo il CBD20 ha mostrato una differenza statisticamente significativa vs placebo, che si è osservata sia nello studio 3 che nello studio 4. Il 25% dei pazienti trattati con CBD20 nello studio 3 ed il 30,3% nello studio 4 ha ridotto le crisi di caduta di almeno il 75%, rispettivamente, vs il 3% ed il 6,2% con placebo in ciascuno studio; OR per il confronto CBD20 vs placebo: 12,3 [95% CI da 2,8 a 55,1] nello studio 3 e 2,8 [95% CI da 1,1 a 7,0] nello studio 4.

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione delle crisi convulsive del 100%: nessun paziente ha raggiunto l'esito nello studio 3 o nello studio 4.

Variazione percentuale della frequenza totale delle crisi epilettiche nei 28 giorni valutata a 14 settimane vs baseline: la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa per i dosaggi studiati, in entrambi gli studi.

La riduzione vs baseline della frequenza totale delle crisi epilettiche con CBD20 è stata del 38,4% nello studio 3 e del 41,2% nello studio 4 vs una riduzione del 18,5% e del 13,7% con placebo, rispettivamente nei due studi. La differenza assoluta tra i bracci è stata pari a -18,8% [95% CI da -31,8 a -4,4] nello studio 3 e a -21,1% [95% CI da -33,3 a -9,4] nello studio 4.

La riduzione vs baseline della frequenza totale delle crisi epilettiche con CBD10 (solo nello studio 3) è stata pari al 36,4%, con una differenza assoluta vs placebo di -19,5% [95% CI da -30,4 a -7,5].

Sicurezza: gli eventi avversi segnalati con maggior frequenza nei pazienti trattati con CBD 10% hanno riguardato il tratto gastroenterico (nausea, riduzione dell'appetito, diarrea) ed il SNC (sonnolenza). Sono state segnalate inoltre alterazioni delle transaminasi, considerate in genere lievi o moderate. Per tale motivo l'RCP del farmaco prevede il monitoraggio degli enzimi epatici periodicamente, in particolare in caso di incremento della dose fino alla massima dose raccomandata.

Analisi post-hoc condotta ai fini registrativi:

In una analisi post hoc presentata ad EMA ai fini registrativi, sono stati valutati i risultati sulla riduzione delle crisi “indice” definite per ogni studio, a 14 settimane vs baseline nei pazienti nei quali la terapia antiepilettica di fondo conteneva clobazam e nei pazienti che non assumevano clobazam. I risultati dell’analisi sembrano indicare che il vantaggio sulla riduzione delle crisi si mantiene per entrambi i dosaggi di CBD solo nei pazienti che assumono clobazam. Per tale motivo EMA ha ritenuto di limitare a tale popolazione il trattamento con il farmaco.

AIFA ha attribuito alla specialità a base di olio di CBD 10% il requisito della innovatività condizionata per entrambe le indicazioni terapeutiche, sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante, tenuto conto della gravità delle due forme di epilessia e delle opzioni terapeutiche limitate nei pazienti che ne sono affetti e che presentano refrattarietà alla politerapia con antiepilettici;
- un valore terapeutico aggiunto moderato, in base ai risultati di efficacia e sicurezza ottenuti negli studi sopra descritti;
- una qualità delle prove, valutata mediante il metodo GRADE, bassa. In particolare, sono stati applicati sia per quanto riguarda gli studi che hanno valutato il farmaco nella LGS che nella DS due *downgrading* per non diretta trasferibilità dei risultati relativamente allo schema di titolazione testato e per rischio di *bias* (risultati di analisi post-hoc).

La Scheda di valutazione per l’uso nella LGS è disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/122_EPIDYOLEX_LGS_pp_scheda_innovativita_GRADE.pdf

La Scheda di valutazione per l’uso nella DS è disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/123_EPIDYOLEX_DS_pp_scheda_innovativita_GRADE.pdf

3.1. Revoca della decisione di sospensione della commercializzazione di ulipristal (Esmya®)

Argomento non trattato per mancanza di tempo; verrà affrontato nella riunione della CRF di settembre.

4.1. Infliximab: nuova formulazione per somministrazione sottocutanea

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per le indicazioni nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, ha espresso parere favorevole all’inserimento della nuova formulazione per somministrazione sottocutanea del biosimilare di infliximab, in siringhe pre-riempite da 120 mg/ml per le seguenti indicazioni:

- **M. di Crohn (MC)** in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie. Trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva
- **Colite Ulcerosa (CU)** in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi steroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o presentano una controindicazione medica a queste terapie.

Il farmaco è classificato in classe H con regime di fornitura RNRL; la sua prescrizione è riservata a centri ospedalieri attraverso la compilazione della Scheda di prescrizione cartacea e secondo i criteri individuati da AIFA (GU 148 del 23.06.2021).

Le altre indicazioni nell’ambito dermatologico e reumatologico verranno valutate successivamente.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento di questa nuova formulazione per le indicazioni valutate e sopra riportate in quanto, considerata l'attuale situazione di emergenza pandemica, essa consente al paziente la somministrazione di infliximab per via sottocutanea come terapia di mantenimento al proprio domicilio senza l'obbligo di accedere in ospedale e alla struttura ospedaliera di ottimizzare l'organizzazione in questo particolare momento.

Tale decisione è assunta nelle more della definizione puntuale del posto in terapia da parte del Gruppo di Lavoro Regionale sui farmaci biologici nel trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

Per tutte le indicazioni sopra riportate lo schema posologico raccomandato in RCP prevede la somministrazione di due infusioni di induzione da 5 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0 e 2 e solo come terapia di mantenimento la somministrazione per via sottocutanea della dose fissa di 120 mg ogni 2 settimane a partire dalla 4° settimana dopo l'ultima infusione EV.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Rispetto alla formulazione EV, per l'estensione di indicazioni di infliximab SC nel trattamento della MC e della CU il CHMP di EMA ha valutato la diversa farmacocinetica (PK) ipotizzando, per la formulazione SC, minori concentrazioni al picco, valori più elevati di concentrazioni a valle (pre-dose- C_{trough}) ed una curva di concentrazione più uniforme. Inoltre sono state valutate due dosi fisse di infliximab in relazione al peso corporeo, dopo una induzione endovenosa (due dosi) di carico 5 mg/kg.

Per gli studi di PK la ditta si è basata sulle evidenze disponibili che indicano la $C_{trough} > 5$ mcg/ml come appropriata per ottenere una risposta clinica ed endoscopica in questo contesto.

Lo studio registrativo principale, descritto completamente solo nel report di EMA, è un RCT in aperto di fase 2/3 che ha confrontato la formulazione di infliximab per via EV con la formulazione SC su esiti di farmacocinetica, di efficacia clinica e di sicurezza. Il disegno dello studio prevedeva:

- una prima fase (*dose finding*) che ha arruolato 44 paz con MC con l'obiettivo di individuare la dose ottimale di INF SC e che ha valutato la C_{trough} fra la 22° e la 30° settimana (4 gruppi di trattamento: INF 5mg/kg EV vs INF 120 mg SC vs INF 180 mg SC vs INF 240 mg SC). Tale fase ha individuato la dose di 120 mg e 240 mg come dosi ottimali in rapporto al peso;
- una seconda fase (*dose confirming*) della durata di 54 settimane che ha arruolato pazienti con MC e CU e valutato, su un'ipotesi di non inferiorità, la C_{trough} alla 22 settimana (esito primario) e l'efficacia clinica e la sicurezza (esiti secondari) della formulazione sottocute nei due dosaggi da 120 mg e 240 mg (Schreiber S et al. *Gastroenterology* 2021).

Nello specifico, in questa seconda fase dello studio, tutti i pazienti (N=131) sono stati trattati con due dosi di INF (5 mg/kg) per via EV alla settimana 0 e 2 (fase di induzione) e alla 6° settimana sono stati randomizzati (1:1) a due gruppi di trattamento: INF 5 mg/Kg EV Q8W (N= 65 paz.) vs INF 120 mg SC (per pazienti di peso < 80Kg) o INF 240 mg SC (per pazienti di peso > 80 Kg) Q2W per un periodo di 22 settimane (N=64 paz.).

Dalla 30° settimana veniva eseguito uno *switch* dei pazienti del gruppo di controllo dalla somministrazione di INF EV ogni 8 settimane alla somministrazione di INF SC ogni 2 settimane (120 mg o 240 mg sulla base del peso corporeo) per una durata di ulteriori 33 settimane.

Per tutti i pazienti e per tutta la durata dello studio era permessa l'assunzione, se a dosi stabili, di immunosoppressori (MTX, AZA, 6-MP), steroide (20 mg/die di prednisone o equivalente) fino alla 6° settimana per poi effettuare un *decalage* in caso di risposta.

I criteri inclusione allo studio prevedevano:

- per i pazienti con MC la presenza di una malattia attiva (CDAI score compreso fra 220 e 450 punti), nonostante un trattamento adeguato con corticosteroide e/o immunosoppressore; o intolleranza o controindicazioni a queste terapie ed almeno una delle seguenti condizioni allo screening:
 - *C-reactive protein* (CRP) > 0.5 mg/dL
 - *Fecal calprotectin* (FC) >100 µg/g
 - *Simplified Endoscopic Activity Score* (SES-CD) ≥6 punti per MC ileo-colica ≥4 punti.
- per i pazienti con CU una malattia attiva (Mayo score totale fra 6 e 12 punti con *subscore* endoscopico di almeno 2 allo screening), nonostante il trattamento con farmaci convenzionali inclusi steroidi da soli o in combinazione con 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA) e farmaci a base di 5-ASA, o intolleranza o controindicazioni a queste terapie.

I principali criteri di esclusione erano: precedente assunzione di un biologico per il trattamento della MC o CU e/o di un anti-TNF alfa per altre indicazioni; pregresse infezioni inclusa HBV/HCV, HIV, tubercolosi; MC fistolizzante entro i 6 mesi precedenti (entero-vescicali, entero-cutanee, entero-retroperitoneali); paz con MC sottoposti a più di 3 resezioni chirurgiche intestinali all'entrata nello studio; paz. con CU in terapia con steroidi o 5-ASA rettale entro le 2 settimane prima dello screening.

L'esito primario di farmacocinetica valutato era la concentrazione ematica pre-dose (a valle) ottenuta con la somministrazione EV e SC di INF, secondo un'ipotesi di NON INFERIORITA' (margine inferiore dell'intervallo di confidenza del rapporto fra le medie geometriche $C_{through}$ pari all'80%) alla settimana 22.

Come esiti secondari principali (efficacia clinica) sono stati valutati:

MC:

- risposta clinica: riduzione dal baseline del punteggio CDAI di almeno 70 punti (CDAI 70) oppure di almeno 100 punti (CDAI 100)
- remissione clinica: riduzione assoluta del punteggio CDAI <150 punti

CU:

- risposta clinica (riduzione di almeno 3 punti dal baseline del Mayo score e di almeno il 30%) associata ad una riduzione del *subscore* per sanguinamento rettale di almeno 1 o uno *subscore* di 0 o 1
- risposta clinica (riduzione di almeno 2 punti del partial Mayo score) associata ad una riduzione del *subscore* di sanguinamento rettale di almeno 1 o uno *subscore* di 0 o 1

- remissione clinica (Mayo score di almeno 2 punti e nessun *subscore* individuale maggiore di 1 punto, oppure un punteggio Mayo parziale di 1 punto o più basso)
- guarigione della mucosa (*subscore* endoscopico = 0 o 1 secondo il Mayo Scoring System) alle settimane 22 e 54.

Le caratteristiche della popolazione al baseline erano bilanciate fra i gruppi di trattamento: circa il 60% dei pazienti aveva una CU attiva e circa il 40% una MC; il punteggio CDAI medio era di 295; il punteggio Mayo totale medio di 8; circa il 44% dei pazienti con MC o CU assumevano un immunosoppressore (6-MP, AZA o MTX).

Risultati.

Esito primario (PK): alla 22 settimana con la somministrazione di INF SC Q2W (dosi di 120 mg o 240 mg) sono state raggiunte C_{through} ampiamente non inferiori rispetto alla somministrazione EV di INF 5 mg /kg Q8W; la non inferiorità è stata dimostrata con un rapporto fra le medie geometriche di C_{through} pari a 1.154,17 [IC90% 786,37-1694,00] (vedi Tab 11 tratta dall'EPAR di EMA). Le concentrazioni ematiche a valle osservate con la somministrazione di INF 120/240 mg SC ogni 2 settimane risultano da 6,8 e 8,9 volte superiori rispetto a quelle ottenute con somministrazione di INF 5 mg/kg EV ogni 8 settimane e di fatto molto superiori al target > 5 mcg/ml definito come necessario per ottenere una risposta clinica ed endoscopica.

Table 11 Analysis of Covariance of observed infliximab $C_{\text{through,week22}}$

Arm	n	Geometric LS mean (µg/mL)	Ratio (%) of Geometric LS Means	90% CI of the Ratio (%)
CT-P13 IV 5 mg/kg	57	1.8181	1154.17	786.37 – 1694.00
CT-P13 SC 120/240 mg	59	20.9844		

Esiti secondari (efficacia clinica).

I risultati di seguito presentati sono di tipo descrittivo

Malattia di Crohn: la percentuale di pazienti che ha ottenuto una **risposta clinica** (criteri CDAI 70 e CDAI 100) alla settimana 22, 30 e 54 era simile fra i due gruppi di trattamento. Nella fase di induzione (0-6 sett) entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento del CDAI con una riduzione del punteggio leggermente migliore per il gruppo in trattamento con INF EV (-151 vs -129). Dalla settimana 22 si è osservata una riduzione del CDAI sostanzialmente sovrapponibili fra i due bracci.

La **remissione clinica** è stata raggiunta alla 22° settimana da 15 pazienti (60%) e da 13 pazienti (65%) rispettivamente nel braccio INF 5mg/kg EV e INF 120 mg SC, rispettivamente.

Colite Ulcerosa: non si sono osservate differenze fra i due gruppi per nessuno degli esiti valutati (risposta clinica secondo score Mayo totale e parziale, remissione clinica e guarigione endoscopica) dalla settimana 22 e fino al termine del periodo di studio alla 54° settimana.

Sicurezza. Lo studio registrativo non ha evidenziato nuovi segnali di sicurezza per questa via di somministrazione, ad eccezione di una maggiore incidenza di reazioni localizzate al sito di iniezione. Alcune incertezze possono emergere nell'utilizzo di questa formulazione nel lungo periodo e a questo riguardo sono stati richiesti da EMA, nel piano post-autorizzativo, uno studio osservazionale e due RCT verso placebo di lunga durata nella terapia di mantenimento del trattamento della MC e CU.

4.2. Inserimento in PTR di tafamidis

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha preso atto che nonostante tafamidis sia da tempo in uso nella pratica clinica per il "trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica" e del fatto che sono stati definiti i Centri per la prescrizione di tafamidis mediante il registro web based AIFA, il farmaco non è presente in PTR. Decide pertanto di formalizzarne l'inserimento.

4.3. Eliminazione dal PTR di principi attivi non più in commercio

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di eliminare dal PTR i seguenti principi attivi poichè non sono più disponibili in commercio prodotti che li contengano, in seguito a mancato rinnovo / revoca dell'AIC per rinuncia o cessazione della commercializzazione da parte del Titolare AIC:

B01AB08 - Reviparina

H05BA01 - Calcitonina di salmone

J01MA03 – Pefloxacina

J05AP07 – Daclatasvir

M09AB02 - Collagenasi di *C. hystoliticum*

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 18 agosto 2021