



Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

Verbale riunione del giorno 23 gennaio 2020 ore 14:30 - 18:15

Presenze CRF:

Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Antonio Balotta, Dott.ssa Maria Barbagallo, Dott. Giovanni Maria Centenaro, Dott.ssa Silvia Chiesa, Dott.ssa Rossana De Palma, Dott. Carlo Descovich, Prof. Carlo Ferrari, Dott. Marco Fusconi, Dott. Marcello Galvani, Prof. Giulio Marchesini Reggiani, Dott.ssa Marcora Mandreoli, Dott. Alessandro Navazio, Dott.ssa Giovanna Negri, Dott. Giovanni Pinelli, Dott.ssa Silvia Riccomi, Dott.ssa Ester Sapigni, Dott.ssa Valeria Tugnoli, Dott.ssa Nilla Viani.

Presenze Segreteria Scientifica:

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

1.1. Aggiornamenti sulle valutazioni GReFO

Sono state presentate ed approvate le raccomandazioni elaborate dal GReFO riguardo ai seguenti trattamenti:

- **Farmaci per il tumore renale, avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida (prognosi intermedia-sfavorevole) non precedentemente sottoposto a terapia**

Trattamento: cabozantinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia, **cabozantinib** può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

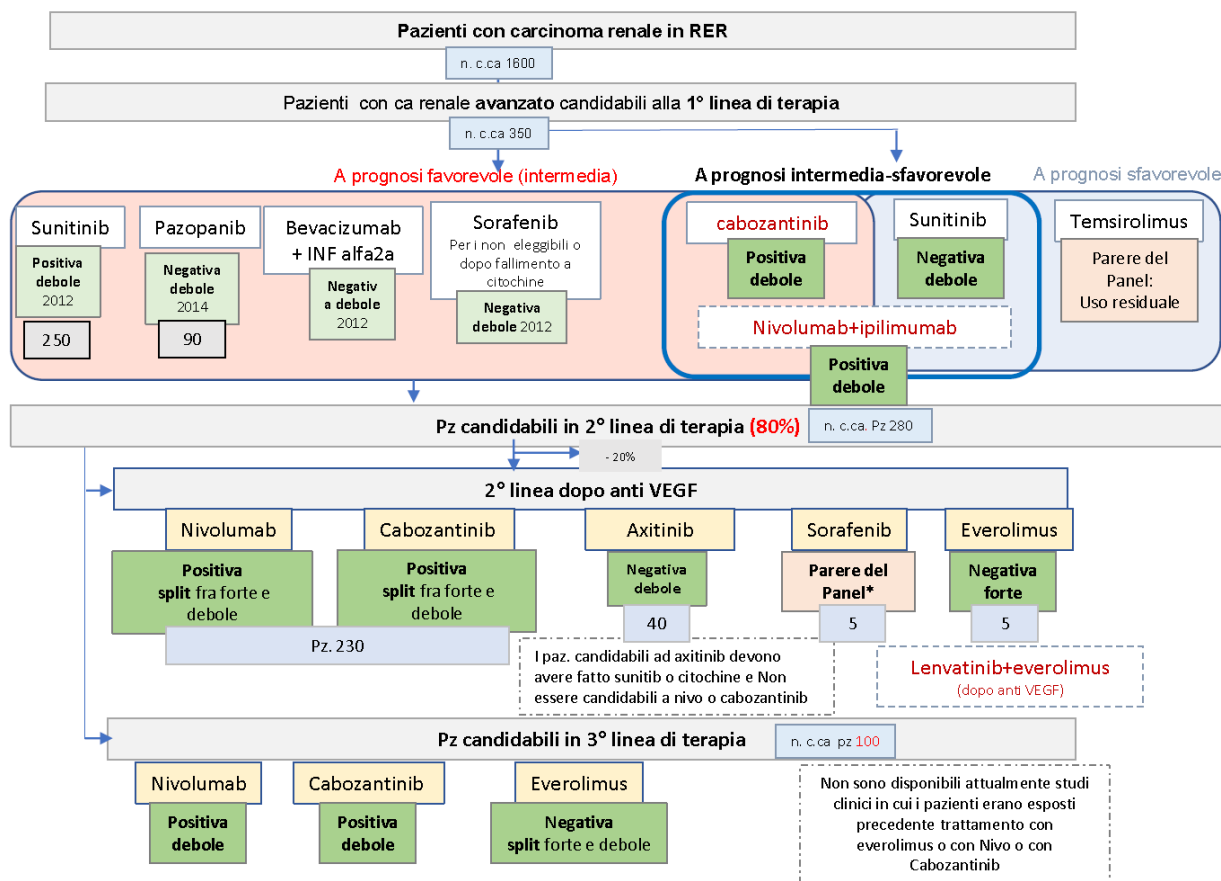
Trattamento: sunitinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida non precedentemente sottoposti a terapia, **sunitinib** non dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia di cabozantinib e sunitinib nel trattamento del tumore renale, avanzato con rischio moderato-grave di progressione rapida (prognosi intermedia-sfavorevole) non precedentemente sottoposto a terapia.



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

- **Farmaci per il tumore del polmone (NSCLC) non squamoso metastatico in 1° Linea di terapia nei pazienti con tumour proportion score (TPS) <50% (PD-L1 <50%)**

Trattamento: pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino nelle modalità previste da RCP

Raccomandazione:

“Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), non squamoso metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) <50% (PD-L1 <50%), non positivo per mutazioni di EGFR o ALK, **pembrolizumab** in associazione a **pemetrexed e chemioterapia a base di platino**, in 1° linea di terapia, **deve essere utilizzato.**”

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

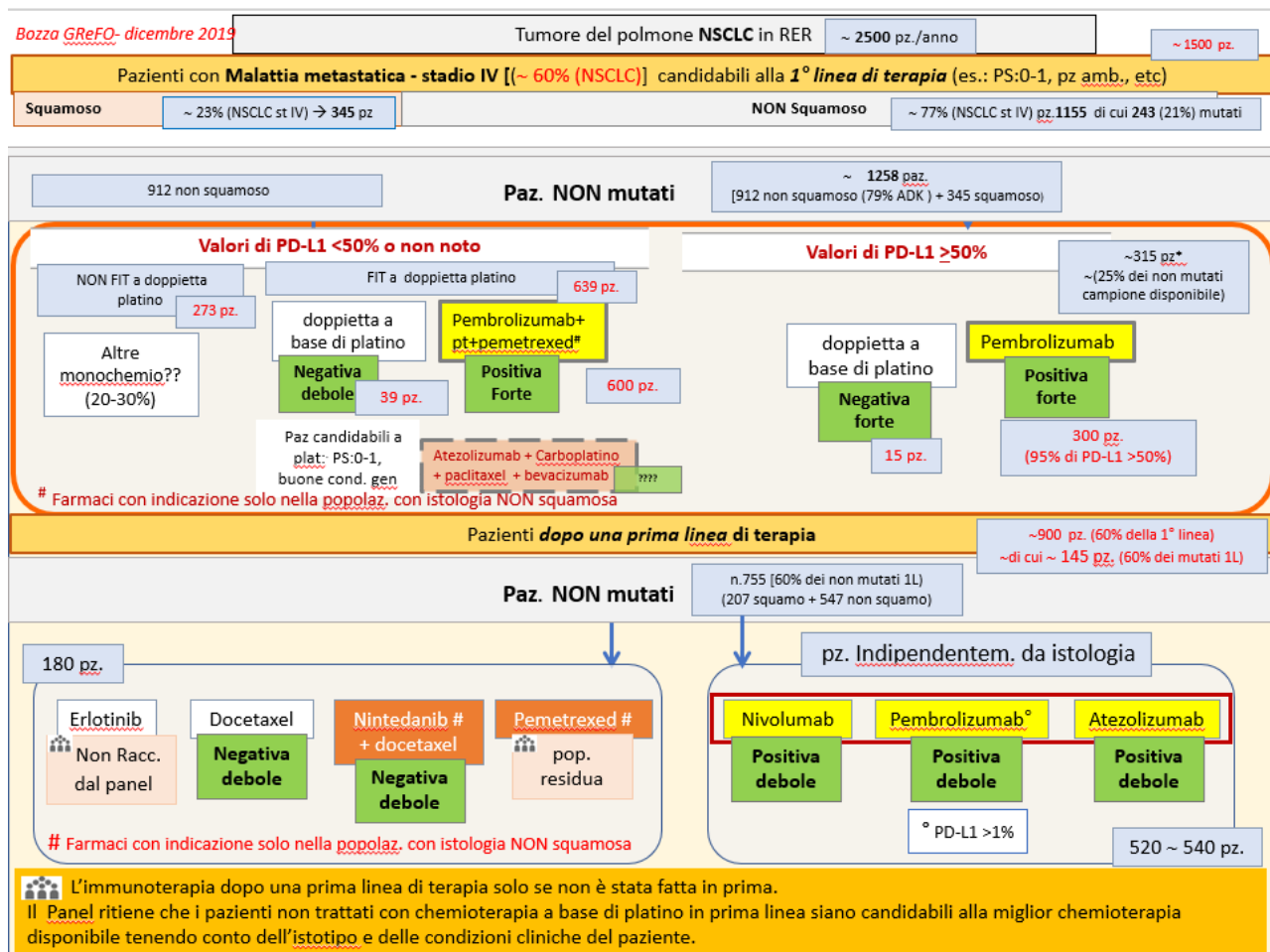
Trattamento: doppietta chemioterapica a base di platino

Raccomandazione:

“Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) <50% (PD-L1 <50%), non positivo per mutazione di EGFR o per ALK, la **doppietta chemioterapica a base di platino**, in 1° linea di terapia, **NON** dovrebbe essere utilizzata”

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

Figura 2. flow chart per la definizione del posto in terapia di pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino (pt) e della doppietta chemioterapica a base di platino nel trattamento del NSCLC non squamoso metastatico in 1° Linea di terapia nei pazienti con tumour proportion score (TPS) <50% (PD-L1 <50%)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento

Il panel GREFO rispetto all'utilizzo in generale (a prescindere dal valore di PD-L1) di pemetrexed e chemioterapia a base di platino in associazione a pembrolizumab (come previsto in RCP) ha condiviso il seguente commento:

Rispetto allo scenario clinico caratterizzato da pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, non squamoso, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥50%, non positivo per mutazioni di EGFR o ALK, il gruppo di lavoro considera che si possa valutare l'utilizzo di pembrolizumab in associazione con pemetrexed e a chemioterapia a base di platino, caso per caso, **in pazienti fit per la chemioterapia**. quando sono presenti un elevato **carico di malattia** e **caratteristiche cliniche di aggressività** della neoplasia.

Il singolo caso dovrà essere proposto per autorizzazione alle commissioni del farmaco di area vasta/NOP.

Il commento del panel deriva dalle seguenti considerazioni:

I dati disponibili dello studio registrativo [studio KeyNote (KN) – 189] hanno dimostrato un vantaggio, in termini di OS, a favore di **pembrolizumab + pemetrexed e chemioterapia a base di platino** rispetto al solo pemetrexed e chemioterapia a base di platino, sull'intera popolazione studiata (tutti i valori di PD-L1) [dato pubblicato: a 12 mesi mediana di OS non raggiunta, delta % OS: +19,8% per pembro+chemio ; esistono poi dati di follow-up a 18 mesi pubblicati solo in forma di abstract in cui sembra che la mediana di OS sia raggiunta con un delta di 11 mesi] e anche nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 ≥50% (sebbene questo non fosse un sottogruppo definito a priori e il cut off di PD-L1 del 50% non era criterio di stratificazione

della randomizzazione e non fosse presente un braccio di confronto con pembrolizumab in monoterapia) [dato pubblicato: a 12 mesi mediana di OS non raggiunta, delta % OS:15%].

Le curve di sopravvivenza, degli RCT disponibili su **pembrolizumab in monoterapia**, in 1°Linea, nei pazienti con NSCLC e PD-L1 \geq 50%, rispetto all'Overall Survival mostrano un incrocio nella fase iniziale del trattamento (3-6 mesi) (KN-024; KN-042) evidenziando un potenziale vantaggio della chemioterapia rispetto a pembrolizumab in tale periodo. Tale fenomeno non è altrettanto evidente nello studio di pembrolizumab in associazione a chemioterapia, pur con tutti i limiti dei confronti indiretti. Ciò potrebbe essere espressione della difficoltà nell'identificare i pazienti che rispondono meglio all'immunoterapia, ma anche del tempo necessario all'immunoterapia per raggiungere l'effetto terapeutico, in particolare nei pazienti con alto carico di malattia o malattia più aggressiva.

Una recente analisi di real world evidence, condotta sui dati regionali in Emilia-Romagna su trattamenti eseguiti nel periodo luglio 2017-agosto 2019 su una coorte di 320 pazienti, sull'utilizzo di pembrolizumab in monoterapia in prima linea del NSCLC, ha confermato l'andamento di pembrolizumab descritto in letteratura nei primi mesi di terapia. L'analisi ha, infatti, mostrato un tasso di interruzione di pembrolizumab del 49% entro 3 mesi dall'inizio della terapia e il 50% dei pazienti che ha interrotto la terapia ha avuto una mediana di trattamento con pembrolizumab di 1,4 mesi, a fronte di un tasso di sopravvivenza a 2 anni del 58% per l'intera coorte. Ciò sembra suggerire la necessità di definire criteri più stringenti per l'individuazione dei pazienti candidabili al trattamento.

- **Farmaci per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma, dopo resezione completa.**

- A) Pazienti in stadio III resecato, BRAF mutati**

Trattamento: dabrafenib + trametinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato, con mutazione di BRAF, il trattamento in adiuvante con dabrafenib in associazione a trametinib potrebbe essere utilizzato”.

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

Trattamento: Nivolumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa, con mutazione di BRAF, il trattamento in adiuvante con nivolumab potrebbe essere utilizzato”

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

Trattamento: Pembrolizumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa con mutazione di BRAF, **pembrolizumab**, in adiuvante, potrebbe essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

B) Pazienti in stadio III resecato, BRAF NON mutati e/o in stadio IV NED, BRAF NON mutati/mutati

Trattamento: Nivolumab

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato non mutato e nei pazienti in stadio IV NED (*No Evidence of Disease*), mutato e non mutato, il trattamento in adiuvante con **nivolumab** potrebbe essere utilizzato”

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

Trattamento: Pembrolizumab

Raccomandazione:

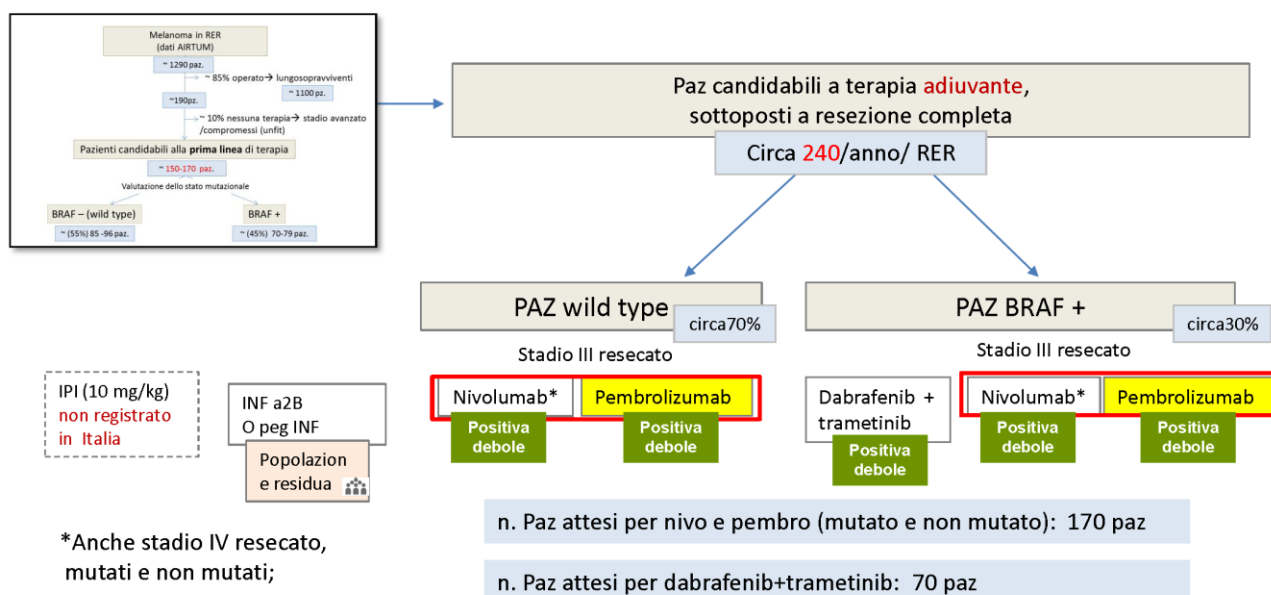
“Nei pazienti adulti con melanoma in stadio III resecato non mutato il trattamento in adiuvante con **pembrolizumab** potrebbe essere utilizzato”

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

Il panel concorda che, a **parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento, nell’ambito di un immunoterapico (nivolumab o pembrolizumab), si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

Indicatori di uso atteso: in via di definizione per tutte le raccomandazioni.

Figura3. flow chart per la definizione del posto in terapia di nivolumab, pembrolizumab e dell’associazione di dabrafenib e trametinib nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma, dopo resezione completa. Pazienti in stadio III resecato, BRAF mutati. Pazienti in stadio III resecato, BRAF NON mutati o in stadio VI NED BRAF NON mutati/mutati.



Il panel concorda che, a **parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento, nell’ambito di un immunoterapico (nivolumab o pembrolizumab), si debba tener conto, per l’uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento

1.2. Tenofovir alafenamide (TAF) per il trattamento dell'epatite B cronica: completamento della valutazione.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, valutate le prove di efficacia e sicurezza disponibili per tenofovir alafenamide fumarato (TAF), ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR. La prescrizione deve avvenire attraverso il Piano terapeutico regionale, elaborato a partire dal template cartaceo AIFA, in modo da definire in modo puntuale la casistica dei pazienti candidati al trattamento con il farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'obiettivo principale della terapia antivirale dell'epatite B cronica è quello di indurre la soppressione dell'HBV DNA a lungo termine.

Secondo le raccomandazioni riportate nelle LG EASL 2017:

- l'indicazione al trattamento antivirale va posta tenendo conto di:

- carica virale
- livelli sierici della ALT
- gravità dell'epatopatia

- gli analoghi nucleos(t)idici (NA) ad alta barriera genetica [tenofovir, come disoproxil fumarato (TDF) o alafenamide fumarato (TAF) o entecavir] in monoterapia rappresentano i farmaci di scelta per il trattamento a lungo termine dell'epatite B cronica.

Sempre secondo quanto raccomandato nelle LG EASL 2017, nei pazienti che presentano deterioramento della funzione renale o valori bassi di filtrato (eGFR) e/o osteopenia/osteoporosi, soprattutto se con età avanzata, nella scelta della terapia antivirale occorre tenere in considerazione la presenza di tali condizioni. In tali categorie di pazienti, entecavir e TAF sono considerati le opzioni di scelta, ed in particolare il TAF nei pazienti già esposti a lamivudina.

Nel definire il Piano terapeutico per la prescrizione di TAF nel trattamento dell'epatite cronica B AIFA ha ripreso i criteri individuati dalle LG EASL tuttavia la CRF ha osservato che la trasferibilità dei risultati degli studi registrativi principali, gli unici attualmente pubblicati in esteso, alla popolazione di pazienti individuati dal Piano AIFA è limitata. Infatti, entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti prevalentemente *naïve* (20-30% erano già stati trattati con antivirali; fino ad un massimo del 7% già esposti al TDF e fino ad un massimo del 23% a entecavir o lamivudina), più giovani (età media 45-48 anni); inoltre, né la presenza di malattia ossea o di alterazioni della funzione renale rappresentavano fattori di stratificazione.

E' in corso un RCT di switch in cui efficacia e sicurezza di TAF vs TDF sono stati valutati sia complessivamente sia nel sottogruppo di pazienti che presentavano almeno 1 fattore di rischio per TDF (es. età > 60 anni, presenza di malattia ossea, alterazioni della funzione renale, comorbidità); di questo studio è conclusa la fase randomizzata i cui risultati però sono disponibili attualmente esclusivamente come abstract congressuale. Pertanto per poterli valutare occorrerà attenderne la pubblicazione in esteso.

Tenuto conto di quanto sopra riportato e delle prove di efficacia disponibili, descritte in dettaglio di seguito, la CRF ha osservato che:

- il Piano terapeutico cartaceo AIFA individua le condizioni in cui i pazienti già in trattamento con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ed esposti precedentemente ad un NA possono essere trattati in ambito SSN con TAF, in accordo con la tabella di sintesi riportata nelle LG EASL;
- rispetto agli scenari individuati, la CRF ritiene che:
 - l'età > 60 anni non rappresenti di per sé un elemento su cui basare unicamente lo switch da TDF a TAF, ma che lo switch debba essere valutato caso per caso, sulla base del quadro clinico del paziente;
 - nella "malattia ossea" siano esemplificate le principali condizioni in cui può essere preso in considerazione lo switch da TDF a TAF. Pertanto, ritiene che il Piano debba essere integrato consentendo così al clinico di indicare eventuali altre patologie a carico dell'osso non ricomprese attualmente nel PT AIFA;

- per quanto riguarda le “alterazioni renali”, che:
 - i criteri di eGFR < 60 ml/min/1,73 mq + albuminuria > 30 mg (da leggere 30 mg/24 h) oppure UP/C (urine protein/creatinine) > 50mg/mmol debbano essere considerati insieme, poichè entrambi definiscono una Malattia Renale Cronica a rischio di progressione;
 - il termine emodialisi vada sostituito con “dialisi”, in modo da ricomprendere anche i pazienti in dialisi peritoneale. Infatti, indipendentemente dal tipo, i pazienti che necessitano di dialisi hanno comunque un rischio aumentato di danno osseo conseguente alla perdita della funzione renale.

Pertanto, la Commissione ha elaborato, a partire dal template AIFA, un Piano terapeutico regionale che fornisce una serie di commenti alle definizioni dei setting in cui è possibile la prescrizione del TAF.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Gli studi registrativi principali di TAF nel trattamento dell'epatite cronica B sono 2 RCT multicentrici, in doppio cieco, di disegno analogo (studi GS-US-320-0108 e GS-US-320-0110), condotti su un totale di 1.298 pazienti, rispettivamente HBeAg negativi nello studio 108 e HBeAg positivi da almeno 6 mesi nello studio 110, randomizzati 2:1 a ricevere TAF o TDF. L'obiettivo era di dimostrare la non inferiorità di TAF rispetto a TDF nell'ottenere la soppressione virologica. L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano livelli plasmatici di HBV-DNA <29 UI/ml alla settimana 48 di trattamento (esito primario di efficacia). Il margine predefinito di non inferiorità sulla differenza assoluta tra i bracci era pari a -10%.

I più importanti esiti secondari erano rappresentati per quanto riguarda la sicurezza dalla variazione percentuale della densità minerale ossea (BMD) misurata mediante DXA alla colonna vertebrale e all'anca e dalla variazione dei livelli di creatinina sierica; per quanto riguarda l'efficacia dalla percentuale di pazienti con normalizzazione dei livelli dell'ALT alla 48° settimana (studio 108) e dalla percentuale di pazienti con perdita dell'HBeAg e sieroconversione da HBeAg ad antiHBe a 48 settimane (studio 110).

Principali risultati:

Percentuale di pazienti che hanno raggiunto livelli plasmatici di HBV-DNA <29 UI/ml alla settimana 48 di trattamento (esito primario di efficacia): in entrambi gli studi TAF è risultato non inferiore a TDF.

Nello studio 108 ha raggiunto livelli di HBV-DNA plasmatico <29 IU/ml alla settimana 48 di trattamento il 97,4% dei pazienti nel braccio TAF vs il 97,7% nel braccio TDF, differenza: -0,5%, 95% CI da -3,3 a +4,4 (analisi per protocol).

Nello studio 110, per lo stesso esito, le percentuali sono state pari al 66,9% con TAF e al 69% con TDF, differenza: -2,6%, 95% CI da -8,9 a +3,6 (analisi per protocol).

Per quanto riguarda gli esiti secondari di efficacia:

Percentuale di pazienti con normalizzazione dei livelli ALT alla settimana 48 di trattamento (per lo studio 108): nel braccio TAF è risultata pari al 75% vs 83% nel braccio TDF; la differenza non era statisticamente significativa (differenza: +8%, 95% CI da -1,3 a +17,2).

Nello studio 110, i risultati sono stati coerenti: nel braccio TAF la percentuale di pazienti con normalizzazione dei livelli della ALT è risultata pari al 72% vs 67% nel braccio TDF; la differenza non era statisticamente significativa (differenza: +4,6%, 95% CI -2,3 a +11,4).

Percentuale di pazienti con perdita dell'HBeAg e sieroconversione da HBeAg ad antiHBe a 48 settimane (solo studio 110): non si sono osservate differenze statisticamente significative tra TAF e TDF nelle percentuali di pazienti con perdita dell'HBeAg (14% con TAF vs 12% con TDF, differenza: 1,8%, 95% CI da -3,0 a +6,5) e che hanno presentato sieroconversione da HBeAg ad antiHBe (10% con TAF vs 8% con TDF, 95% CI da -2,0 a +6,3) a 48 settimane.

Per quanto riguarda gli esiti secondari di sicurezza (effetti sulla BMD e sulla funzionalità renale):

Effetti sull'osso. In coerenza con quanto già osservato negli studi condotti in pazienti HIV+, i dati pubblicati indicano una minor riduzione della mineralizzazione con i regimi contenenti TAF rispetto a quelli contenenti

TDF, con una differenza relativa tra i due regimi di circa di 1,6-1,9 punti percentuali a 48 settimane. Occorrono, tuttavia, dati derivanti da una osservazione di più lungo periodo per poter valutare se tale effetto si possa associare ad un minor rischio di eventi fratturativi.

Effetti sulla funzionalità renale. In entrambi gli studi si sono osservati a 48 settimane modesti incrementi della creatinina sierica (esito 2° per la sicurezza) sia con TAF che con TDF, con una differenza, statisticamente significativa, a favore di TAF. Non si sono osservate interruzioni del trattamento per eventi avversi renali nè con TAF nè con TDF, e nemmeno casi di insufficienza renale.

1.3. Evolocumab: aggiornamento per estensione dell'indicazione in prevenzione secondaria

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce le modifiche al Registro web AIFA per la prescrizione di evolocumab conseguenti alla negoziazione AIFA della specifica indicazione **“negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (infarto del miocardio, ictus o arteriopatia periferica) 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 di statine è controindicato”.**

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

- pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote;
- 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 con 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.**

1.4 Ertugliflozin e sue associazioni con metformina e sitagliptin per il trattamento del diabete mellito di tipo 2

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ertugliflozin, ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR del farmaco nella formulazione monocomponente e in associazione precostituita con metformina. L'associazione precostituita con sitagliptin non è inserita in PTR in quanto classificata da AIFA in classe C. La prescrizione da parte dei Centri diabetologici deve avvenire mediante il Piano terapeutico regionale per la prescrizione degli SGLT” inibitori, elaborato a partire dal template AIFA, in modo da consentire ai clinici di selezionare i dosaggi da prescrivere per ogni singolo principio attivo presente nel Piano stesso.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Ertugliflozin è la quarta molecola della classe delle gliflozine commercializzata.

La registrazione mediante procedura centralizzata si è basata su un ampio programma di studi che ne ha valutato l'efficacia ipoglicemizzante sia in monoterapia che in regimi di associazione (duplice terapia di associazione con metformina e triplice terapia di associazione con metformina e sitagliptin).

Negli studi gli effetti ottenuti in termini di: riduzione dei livelli di HbA1c, variazione del peso e della glicemia a digiuno, rispettivamente esito primario ed esiti secondari degli studi, sono risultati coerenti con quanto già osservato con le altre molecole della classe. Anche per quanto riguarda il profilo di sicurezza è risultato paragonabile a quello delle altre gliflozine.

AIFA ha coerentemente incluso il farmaco nel Piano terapeutico per la prescrizione delle gliflozine, che ne prevede la rimborsabilità nei pazienti adulti con diabete tipo 2 secondo i seguenti criteri:

- In monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato.
- In associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato.
- In associazione a sitagliptin, con o senza metformina (ertugliflozin e ertugliflozin/metformina)

L'associazione preconstituita con il DPP IV sitagliptin non è rimborsata SSN e non è quindi prescrivibile con il Piano terapeutico per le gliflozine.

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Gli studi principali su cui si è basata la registrazione di ertugliflozin (alla posologia di 5 o 15 mg/die) e delle relative associazioni preconstituite con metformina e sitagliptin nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 dell'adulto ne hanno valutato l'efficacia e sicurezza in:

- monoterapia (studio VERTIS MONO)
- duplice (studi VERTIS MET e VERTIS SU) o triplice (studi VERTIS FACTORIAL e VERTIS SITA 2) terapia di associazione, rispettivamente con metformina e con metformina / sitagliptin.

Uno studio (studio VERTIS RENAL) ha valutato specificamente l'efficacia e la sicurezza di ertugliflozin in add on ad altri ipoglicemizzanti in pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR tra 30 e 60 ml/min/1,73 mq).

Tutti gli studi VERTIS prevedevano una parte A, della durata di 26 o 52 settimane a seconda dello studio, al termine della quale era valutato l'outcome primario ed una parte B di estensione.

L'outcome primario era rappresentato per tutti gli studi dalla variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline; la variazione del peso, dei valori pressori e la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di HbA1c < 7% erano valutati come esiti secondari, secondo un ordine gerarchico predefinito in cui veniva valutato prima il dosaggio di 15 mg e poi quello da 5 mg di ertugliflozin.

Di seguito sono sintetizzati i principali risultati degli studi.

Principali risultati:

Studi in monoterapia

VERTIS MONO (N = 461 pazienti adulti con controllo glicemico inadeguato con la sola dieta ed esercizio fisico, HbA1c media al baseline 8,21%; randomizzazione 1:1:1 ertugliflozin 5 mg/die o 15 mg/die vs placebo, durata parte A: 26 settimane)

Variazione dei livelli di HbA1c (esito 1°): entrambi i dosaggi di ertugliflozin si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 26 settimane. La differenza verso placebo è stata pari a -0,99% (95% CI da -1,22 a -0,76) per ertugliflozin 5 mg/die e a -1,16 (95% CI da -1,39 a -0,93) per ertugliflozin 15 mg/die.

Variazione del peso: la differenza rispetto al braccio placebo, statisticamente significativa, è stata di -1,76 kg e -2,16 kg a 26 settimane, rispettivamente per ertugliflozin 5 mg/die e 15 mg/die.

Percentuale di pazienti con livelli di HbA1c a target (<7%): il 28,2% dei pazienti trattati con ertugliflozin 5 mg/die ed il 35,8% dei pazienti trattati con 15 mg/die avevano raggiunto il target glicemico a 26 settimane rispetto al 13,1% dei pazienti nel braccio placebo. La differenza era statisticamente significativa a favore di ertugliflozin per entrambi i dosaggi, OR: 3,59 (95% CI da 1,85 a 6,95) nei pazienti trattati con 5 mg/die vs placebo e OR: 6,77 (95% CI da 3,46 a 13,24) nei pazienti trattati con 15 mg/die vs placebo.

Variazione dei valori pressori: la differenza rispetto al placebo non è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di ertugliflozin.

Studi in associazione ad altri ipoglicemizzanti

VERTIS MET: duplice terapia ERTUGLIFLOZIN (ERTU) + metformina (MTF) vs MTF (N = 621 pazienti adulti con controllo glicemico inadeguato con la terapia di fondo con MTF, HbA1c media al baseline 8,1%;

randomizzazione 1:1:1 ertugliflozin 5 mg/die + MTF o 15 mg/die + MTF vs placebo + MTF, durata parte A: 26 settimane)

Variatione dei livelli di HbA1c (esito 1°): entrambi i dosaggi di ertugliflozin si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 26 settimane. La differenza verso placebo è stata pari -0,7% (95% CI da -0,9 a -0,5) per ERTU 5 mg/die e a -0,9% (95% CI da -1,0 a -0,7) per ERTU 15 mg/die.

Variatione del peso: la differenza rispetto al braccio placebo a 26 settimane è risultata statisticamente significativa: -3 kg e -2,9 kg, rispettivamente per ERTU 5 mg/die e 15 mg/die.

Percentuale di pazienti con livelli di HbA1c a target (< 7%): il 35,3% dei pazienti trattati con ERTU 5 mg/die ed il 40% dei pazienti trattati con 15 mg/die avevano raggiunto il target glicemico a 26 settimane rispetto al 15,8% dei pazienti nel braccio placebo. La differenza era statisticamente significativa a favore di ertugliflozin per entrambi i dosaggi, OR: 3,0 (95% CI da 1,8 a 5,1) nei pazienti trattati con 5 mg/die vs placebo e OR: 4,5 (95% CI da 2,6 a 7,6) nei pazienti trattati con 15 mg/die vs placebo.

Variatione dei valori pressori: con entrambi i dosaggi di ERTU si è ottenuta una riduzione della pressione diastolica e sistolica statisticamente significativa rispetto al placebo. L'entità di tale riduzione è stata per la pressione diastolica pari a -1,8 mmHg (95% CI da -3,2 a -0,4) con il dosaggio di 5 mg/die e a -2,4 mmHg (95% CI da -3,86 a -0,98) con il dosaggio di 15 mg/die; per la pressione sistolica è stata, rispettivamente, pari a -3,7 mmHg (95% CI da -5,96 a -1,39) e a -4,5 mmHg (95% CI da -6,8 a -2,2).

VERTIS SU: duplice terapia ERTU + MTF vs SU + MTF (N 1.326 pazienti adulti con controllo glicemico inadeguato con la terapia di fondo con MTF, HbA1b media al baseline 7,8%; randomizzazione 1:1:1 ERTU 5 mg/die + MTF o 15 mg/die + MTF vs glimepiride fino a 8 mg/die + MTF, durata parte A: 52 settimane; obiettivo: dimostrare la non inferiorità dei regimi contenenti ERTU vs glimepiride, margine predefinito di non inferiorità: 0,3% sulla differenza assoluta tra i bracci nei livelli di HbA1c a 52 settimane).

Variatione dei livelli di HbA1c (esito 1°): solo il dosaggio di 15 mg/die di ertugliflozin è risultato non inferiore a glimepiride nel ridurre i livelli di HbA1c a 52 settimane. La differenza verso il comparator è stata pari a +0,12% (95% CI da -0,01 a +0,24) per ERTU 15 mg/die.

Variatione del peso: la riduzione del peso rispetto al braccio glimepiride è stata di circa 4 kg per entrambi i dosaggi di ERTU, tuttavia tale differenza è risultata statisticamente significativa solo per il dosaggio di ERTU 15 mg/die (differenza: -4,29, 95% CI da -4,77 a -3,80) poiché nella valutazione gerarchica degli endpoint, questo esito per il braccio ERTU 5 mg era valutato successivamente alla variazione dei livelli di HbA1c risultata non statisticamente significativa (vedi sopra).

Percentuale di pazienti con livelli di HbA1c a target (< 7%): il 34,4% dei pazienti trattati con ERTU 5 mg/die, il 38% dei pazienti trattati con 15 mg/die ed il 43,5% dei pazienti con glimepiride avevano raggiunto il target glicemico a 52 settimane; la differenza tra ERTU (entrambi i dosaggi) e glimepiride non era statisticamente significativa.

Variatione dei valori pressori: la differenza rispetto a glimepiride non è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di ertugliflozin.

VERTIS FACTORIAL: triplice terapia ERTU/sitagliptin (SITA)/MTF vs duplice terapia ERTU/MTF o SITA/ MTF (N 1.233 pazienti adulti con controllo glicemico inadeguato con la terapia di fondo con MTF, HbA1b media baseline 8,6%; randomizzazione 1:1:1:1 ERTU 5 mg/die o 15 mg/die + MTF + SITA 100 mg/die vs ERTU 5 mg/die o 15 mg/die + MTF o SITA 100 mg/die + MTF, durata parte A: 26 settimane; obiettivo: dimostrare la superiorità della triplice terapia ipoglicemizzante contenente ERTU/SITA/MTF vs la duplice terapia ipoglicemizzante contenente ERTU/MTF o SITA/MTF)

Variatione dei livelli di HbA1c (esito 1°): per entrambi i dosaggi di ERTU la triplice terapia ipoglicemizzante è risultata significativamente più efficace della duplice terapia nel ridurre i livelli di HbA1c a 26 settimane. La differenza verso il comparator è stata, rispettivamente pari a:

- ERTU 5mg/die + SITA + MTF vs ERTU 5 mg/die + MTF: -0,5% 95% CI da -0,6 a -0,3;
- ERTU 5 mg/die + SITA + MTF vs SITA + MTF: -0,4% 95% CI da -0,6 a -0,3;

- ERTU 15mg/die + SITA + MTF vs ERTU 5 mg/die + MTF: -0,4% 95% CI da -0,6 a -0,3;
- ERTU 15 mg/die + SITA + MTF vs SITA + MTF: -0,6% 95% CI da -0,8 a -0,4.

Variatione del peso: per entrambi i dosaggi di ERTU, si è osservata nel braccio triplice terapia ipoglicemizzante una riduzione del peso significativamente maggiore rispetto al braccio duplice terapia ipoglicemizzante con SITA + MTF. La differenza è stata di -1,8 kg (95% CI da -2,5 a -1,2) per ERTU 5 mg e di -2,3 kg (95% CI da -2,9 a -1,6) per ERTU 15 mg.

Percentuale di pazienti con livelli di HbA1c a target (< 7%): il 52,3% dei pazienti trattati con la triplice terapia contenente ERTU 5 mg ed il 49,2% dei pazienti trattati con la triplice terapia contenente ERTU 15 mg erano a target a 26 settimane, rispetto al 26,4% dei pazienti nel braccio duplice ERTU 5 mg + MTF, al 31,9% nel braccio ERTU 15 mg + MTF ed al 32,8% nel braccio SITA + MTF.

Per entrambi i dosaggi di ERTU nei bracci a triplice terapia la differenza verso comparator è risultata statisticamente significativa:

- ERTU 5mg/die + SITA + MTF vs ERTU 5 mg/die + MTF, OR: 4,1 95% CI da 2,7 a 6,4;
- ERTU 5 mg/die + SITA + MTF vs SITA + MTF, OR: 3,0 95% CI da 1,9 a 4,5;
- ERTU 15mg/die + SITA + MTF vs ERTU 5 mg/die + MTF, OR: 2,5 95% CI da 1,7 a 3,8;
- ERTU 15 mg/die + SITA + MTF vs SITA + MTF, OR: 2,6 95% CI da 1,7 a 3,9.

Variatione dei valori pressori: per entrambi i dosaggi di ERTU, la pressione diastolica si è ridotta in modo statisticamente significativo rispetto al braccio SITA + MTF. La differenza è stata pari a -2,8 mmHg (95% CI da -4,7 a -0,8) per ERTU 5 mg e a -3 mmHg (95% CI da -4,9 a -1,1) per ERTU 15 mg.

VERTIS SITA 2: triplice terapia ipoglicemizzante ERTU/SITA/MTF vs duplice terapia ipoglicemizzante MTF + SITA (N 463 pazienti adulti con controllo glicemico inadeguato con la terapia di fondo con MTF + SITA da almeno 8 settimane, HbA1b media baseline 8,0%; randomizzazione 1:1:1 ERTU 5 mg/die o 15 mg/die + MTF + SITA 100 mg/die vs placebo + MTF + SITA 100 mg/die, durata parte A: 26 settimane; obiettivo: dimostrare la superiorità della triplice terapia ipoglicemizzante contenente ERTU/SITA/MTF vs la duplice terapia ipoglicemizzante SITA/MTF)

Variatione dei livelli di HbA1c (esito 1°): entrambi i dosaggi di ERTU sono risultati superiori al placebo in add on a MTF/SITA nel ridurre i livelli di HbA1c a 26 settimane. La variazione della HbA1c verso baseline è stata pari a -0,1% con placebo, -0,8% con ERTU 5 mg e -0,9% con ERTU 15 mg. La differenza assoluta vs placebo è stata pari a -0,7% (95% CI da -0,9 a -0,5) per ERTU 5mg e a -0,8% (95% CI da -0,9 a -0,6) per ERTU 15 mg.

Variatione del peso: a 26 settimane il peso si era ridotto in media di 3-3,4 kg rispettivamente nei bracci ERTU 5 mg e 15 mg e di 1,3 kg nel braccio placebo; la differenza assoluta è risultata statisticamente significativa.

Percentuale di pazienti con livelli di HbA1c a target (< 7%): il 32,1% dei pazienti nel braccio ERTU 5 mg, il 39,9% nel braccio ERTU 15 mg ed il 17% nel braccio placebo erano a target alla settimana 26. La differenza verso placebo era statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di ERTU, OR: 3,2 95% CI da 1,7 a 5,7 per ERTU 5 mg vs placebo; OR: 4,4 95% CI da 2,4 a 8,0 per ERTU 15 mg vs placebo.

Variatione dei valori pressori: per entrambi i dosaggi di ERTU, la pressione sistolica si è ridotta in modo statisticamente significativo rispetto al braccio placebo. La differenza è stata pari a -2,9 mmHg (95% CI da -5,4 a -0,5) per ERTU 5 mg e a -3,9 mmHg (95% CI da -6,4 a -1,5) per ERTU 15 mg.

VERTIS RENAL: ERTU vs placebo in add on alla terapia ipoglicemizzante in corso [N = 468 pazienti adulti con IRC moderata (eGFR tra 30 e 60 ml/min/1,73 mq) e con controllo glicemico inadeguato con la terapia ipoglicemizzante di fondo (NON consentiti: MTF, altri SGLT2 i., rosiglitazone), HbA1b media al baseline 8,2%; randomizzazione 1:1:1 ERTU 5 mg o 15 mg vs placebo; durata parte A: 26 settimane]

Il 98% dei pazienti assumeva una terapia ipoglicemizzante di background che era rappresentata da: insulina (55,9% pz), SU (40,3% pz), biguanidi (24,6% pz), DPP4 i. (13,5% pz). Nonostante non fosse consentito, il 17% circa dei pazienti arruolati (senza differenze tra i bracci) ha assunto MTF, senza informarne lo sperimentatore.

Pertanto, è stata condotta una analisi post-hoc per valutare gli effetti sulla HbA1c escludendo i pazienti che avevano assunto MTF.

Variatione dei livelli di HbA1c (esito 1°): la differenza vs placebo è risultata statisticamente significativa solo per ERTU 15 mg unicamente escludendo i pazienti che avevano assunto MTF: differenza vs placebo per ERTU 15 mg nella popolazione complessiva: -0,2%, 95% CI da -0,4 a +0,1; differenza vs placebo per ERTU 15 mg escludendo i pazienti che avevano assunto MTF: -0,3, 95%CI da -0,6 a -0,1.

In tutti gli studi, al termine della parte B (studio di estensione), l'effetto sulla HbA1c era conservato.

Le ipoglicemie hanno avuto una frequenza complessiva, nei vari studi, tra il 3 e l'8% circa con ertugliflozin; nei singoli studi sono stati segnalati singoli casi di ipoglicemia grave.

Il profilo degli eventi avversi di ertugliflozin è risultato sovrapponibile a quello atteso per la classe delle gliflozine.

1.5. Clormetina gel per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T tipo Micosi fungoide (CTCL-tipo MF) in pazienti adulti

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la nuova formulazione a base di clormetina gel per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T tipo Micosi fungoide (CTCL-tipo MF) in pazienti adulti, attualmente classificata da AIFA in classe C RRL (oncologo, ematologo, dermatologo, internista).

Sulla base delle seguenti considerazioni:

- la formulazione ad uso topico è raccomandata dalle LG europee EORTC (*Trautinger F 2017*) come prima linea di trattamento negli Stadi IA, IB, IIA insieme alla PUVA terapia (terapia mirata ma poco tollerata);
- non sono disponibili alternative terapeutiche ad uso topico;
- il farmaco è stato recentemente venduto e la nuova Ditta ha dichiarato l'intenzione di ripresentare domanda di negoziazione in AIFA

La CRF ritiene che, in attesa della nuova decisione di AIFA, questo farmaco, da considerare attualmente extra LEA, non debba essere inserito in PTR, ma possa essere utilizzato in singoli casi su prescrizione specialistica. Ritiene inoltre che in considerazione della rarità della patologia la prescrizione debba avvenire presso un unico centro regionale. Considerato che presso la Dermatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna esiste un ambulatorio dedicato ai pazienti con micosi fungoide di lieve entità e che tale ambulatorio sembra essere l'unico attivo nella Regione, propone che venga autorizzato alla prescrizione.

La CPR chiede inoltre che, attraverso la Segreteria, venga effettuata una stima del numero dei pazienti candidabili al trattamento topico e che venga contattata la Ditta per concordare, tramite Intercenter, il prezzo di cessione alle Aziende sanitarie della RER.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La clormetina, agente alchilante che inibisce la proliferazione cellulare, è utilizzata per via sistemica sin dal 1946 per il trattamento delle malattie linfoproliferative. In formulazione galenica ad uso topico è indicata come prima linea di terapia negli stadi iniziali della micosi fungoide dalle principali LG ematologiche (ESMO 2018, EORTC 2017, NCCN 2017). Nelle fasi iniziali della malattia circa il 70% dei pazienti non riceve una terapia e rimane in una fase di osservazione. Quando indicati, i trattamenti disponibili sono rappresentati dalla fototerapia (UVB a banda stretta e foto chemioterapia PUVA) - terapia mirata, ma poco tollerata - e per i pazienti con controindicazioni o risposta inadeguata alla fototerapia e non candidabili a chemioterapia sistemica vengono utilizzati corticosteroidi topici ad alta potenza sulla base di un unico studio non controllato.

La registrazione in Europa (EMA) di questa nuova formulazione topica in gel si basa sui risultati di un RCT in cieco nel quale un trattamento di 12 mesi con clormetina 0,02% in formulazione gel ha dimostrato di essere non inferiore rispetto al trattamento con clormetina 0,02% in formulazione unguento, in 260 pazienti con MF stadio IA, IB o IIA (T2N1M0B0) senza storia di progressione di malattia oltre lo stadio IIA ed almeno un

precedente trattamento - steroide topico o fototerapia - nel ridurre la gravità e l'estensione dell'area di superficie coinvolta dalle lesioni (Lessin RM, JAMA 2013). Circa due terzi dei pazienti arruolati ha completato i 12 mesi di studio e le cause più frequenti di interruzione del trattamento sono state la tossicità [16%] pazienti nel gruppo clorometina gel e [12%] pazienti nel gruppo clorometina unguento. Oltre il 50% dei pazienti in entrambi i gruppi ha manifestato eventi avversi correlati alla cute (dermatite da contatto più comunemente su base irritativa).

APPROFONDIMENTI: PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Il linfoma primitivo cutaneo a cellule T, caratterizzato istologicamente dalla presenza di un infiltrato di cellule T nel derma e nell'epidermide, è una malattia con un decorso clinico indolente e lenta progressione negli anni attraverso stadi successivi. Gli stadi precoci (stadi IA-IB-IIA sec. TNM per MF) mostrano una prognosi favorevole (disease free survival >90% a 5 anni), mentre quelli più avanzati (stadio IIIB-IVB) sono caratterizzati da un coinvolgimento esteso linfonodale (midollare/ematico/viscerale) ed hanno una prognosi sfavorevole a breve termine. Nelle fasi iniziali della malattia circa il 70% dei pazienti non riceve una terapia (fase di osservazione). I trattamenti disponibili sono rappresentati dalla fototerapia (UVB a banda stretta e foto chemioterapia PUVA)- terapia mirata ma poco tollerata - e per i pazienti con controindicazioni o risposta inadeguata a fototerapia e non candidabili a chemioterapia sistemica vengono utilizzati trattamenti topici a base di corticosteroidi ad alta potenza sulla base di un unico studio non controllato (Zackheim HS 1998).

La clorometina è un agente alchilante che inibisce la proliferazione cellulare, utilizzato per via sistemica sin dal 1946 per il trattamento delle malattie linfoproliferative. In formulazione galenica ad uso topico (fino ad oggi acquistata all'estero) è indicata come prima linea di terapia dalle principali LG ematologiche (ESMO 2015, ERTC 2017, NCCN 2017).

La registrazione di questa nuova formulazione topica in gel si basa sui risultati di un RCT in cieco di non inferiorità (margine di non inferiorità: <25% del limite inferiore dell'IC95%) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della clorometina gel a base di glicole polietilenico 0,02% rispetto alla sua formulazione galenica come unguento a base di paraffina 0,02% in 260 pazienti con MF stadio IA, IB o IIA (T2N1M0B0) senza storia di progressione di malattia oltre lo stadio IIA ed almeno un precedente trattamento -steroidi topico o fototerapia-(Lessin RM, JAMA 2013). In questo studio un trattamento di 12 mesi di clorometina 0,02% in gel ha dimostrato di essere non inferiore alla formulazione in unguento in termini di risposta completa o parziale (esito primario) valutata con il Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS) che valuta su ogni lesione (al max 5): eritema (0-8), desquamazione della placca (0-8), spessore delle placche (0-3), superficie dell'area coinvolta (0-18) e come risposta completa o parziale valutata con il Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) nei pazienti che hanno richiesto applicazioni regionali o su tutto il corpo (esito secondario).

La riduzione del 50% del CAILS (risposta confermata) è stata ottenuta tra le settimane 24 e 28 per clorometina gel e tra le settimane 40 e 44 per l'unguento con una differenza (16%) che ha raggiunto la significatività statistica per la clorometina. La durata della risposta è risultata simile tra i gruppi di trattamento; 82,5% e 75,8% di pazienti hanno mantenuto una risposta fino al termine del trial (12 mesi). Tale differenza non era statisticamente significativa.

Circa due terzi dei pazienti (62% nel gruppo clorometina gel e 66% nel gruppo clorometina unguento) hanno completato i 12 mesi di studio. Le cause più frequenti di interruzione del trattamento sono state la tossicità [16%] dei pazienti nel gruppo clorometina gel e [12%] dei pazienti nel gruppo clorometina unguento. In particolare, sono stati più frequentemente riportati EA di tipo cutaneo come dermatite e prurito.

2.1. Inserimento in Nota 87 di Solifenacina

DECISIONE DELLA CRF

Nella G.U. 238 del 10/10/2019, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha pubblicato la determina di aggiornamento della Nota 87 che attualmente prevede la possibilità di prescrivere a carico del SSN per il trattamento della incontinenza urinaria da urgenza, correlata a patologie del SNC, oltre al principio attivo ossibutinina, anche tolterodina e solifenacina (per le confezioni negoziate ai fini della rimborsabilità).

Tenuto conto che i tre principi attivi appartengono alla stessa classe (farmaci antimuscarinici) e che non sono disponibili studi di confronto diretto che ne stabiliscano un diverso profilo di efficacia e sicurezza, e da ultimo che attualmente ossibutinina ha il prezzo più favorevole, la CRF decide di non inserire in PTR

tolterodina e solifenacina. L’inserimento di tali farmaci potrà essere riconsiderato in caso di richiesta proveniente dalle Commissioni del farmaco di AV.

2.2 Sativex: abolizione da parte di AIFA del registro web e istituzione di un Piano di prescrizione cartaceo **DECISIONE DELLA CRF**

Nella GU n. 283 del 3 dicembre 2019 è stata pubblicata la scheda di prescrizione cartacea di Sativex® che sostituisce il precedente registro web. Rimangono invariati:

- i criteri di eleggibilità al trattamento: spasticità moderata/grave (punteggio NRS 4-10) correlata a sclerosi multipla che non ha risposto in modo adeguato ad altri antispastici;
- i criteri per la sua prosecuzione: miglioramento, misurato come riduzione di almeno il 20% del punteggio NRS dopo 4 settimane di trattamento;
- la periodicità delle rivalutazioni nel follow up per i pazienti che continuano il trattamento dopo le prime 4 settimane: seconda rivalutazione dopo 14 settimane dall’inizio del trattamento e successive rivalutazioni ogni 6 mesi.

La CRF ha inserito Sativex® in PTR a luglio 2013 definendo:

- criteri di eleggibilità più restrittivi rispetto al registro AIFA, in particolare per quanto riguarda il punteggio NRS che ai fini del trattamento doveva essere ≥ 5 (media di 6 misurazioni effettuate in un periodo di 7 giorni);
- il seguente criterio ai fini della valutazione della risposta: ottenimento e mantenimento di una riduzione del 30% del punteggio NRS relativo alla spasticità.
- l’erogazione diretta nei punti di distribuzione delle Farmacie Ospedaliere in quanto dotati di registro di carico e scarico degli stupefacenti: il farmaco è uno stupefacente con regime di distribuzione H (tabella II B legge 49 del 2006) e pertanto la distribuzione richiede la registrazione nel registro stupefacenti.

La CRF, dopo aver rivalutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il farmaco decide di:

- confermare il criterio di eleggibilità definito all’atto dell’inserimento in PTR;
- allineare il criterio di risposta ai fini della prosecuzione del trattamento a quello attualmente previsto dalla scheda di prescrizione AIFA (riduzione di almeno il 20% del punteggio NRS);
- mantenere le attuali modalità di erogazione, prevedendo tuttavia un percorso per cui nel corso di validità della Scheda di prescrizione cartacea, le singole prescrizioni del farmaco (mediante ricetta cartacea), necessarie ai fini dello scarico al momento della erogazione nel registro stupefacenti, possano essere affidate al MMG in modo da evitare al paziente di dover ricorrere mensilmente, nella continuità della terapia, alla prescrizione del neurologo.

2.3 Omalizumab nel trattamento dell’asma: aggiornamento del Piano terapeutico **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF decide di aggiornare il Piano terapeutico regionale per la prescrizione di omalizumab (Documento PTR n. 218) eliminando la frase “la somministrazione deve essere effettuata esclusivamente da un operatore sanitario” in quanto l’RCP attualmente in vigore per il farmaco prevede che “se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l’auto-somministrazione di omalizumab o ricevere l’iniezione da parte di un persona che si prende cura di loro”.

Conferma la modalità di erogazione attraverso la distribuzione diretta da parte delle Aziende sanitarie, sulla base della prescrizione da parte degli specialisti pneumologo, allergologo, immunologo effettuata mediante il Piano terapeutico regionale.

2.4 Aggiornamento del Documento PTR n. 229 “Antivirali diretti nella terapia dell’epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l’aggiornamento del Documento PTR n. 229 “Antivirali diretti nella terapia dell’epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine” che recepisce le modifiche intervenute ai Registri AIFA dei DAA ed in particolare:

- l’introduzione del criterio 12: “Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti che non possono accedere alla biopsia epatica e/o al fibroscan per motivi socio-assistenziali”. Per questo criterio è possibile utilizzare punteggi clinico-laboratoristici quali l’APRI (AST to Platelet Ratio Index) o il Fib-4 (Fibrosis 4 Score) per la valutazione preliminare della compromissione epatica (cirrosi/non cirrosi);
- la modifica del criterio 10 “Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico” in “Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico”.

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica
Verbale approvato in data 26 febbraio 2020