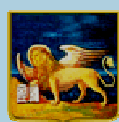


REGIONE DEL VENETO



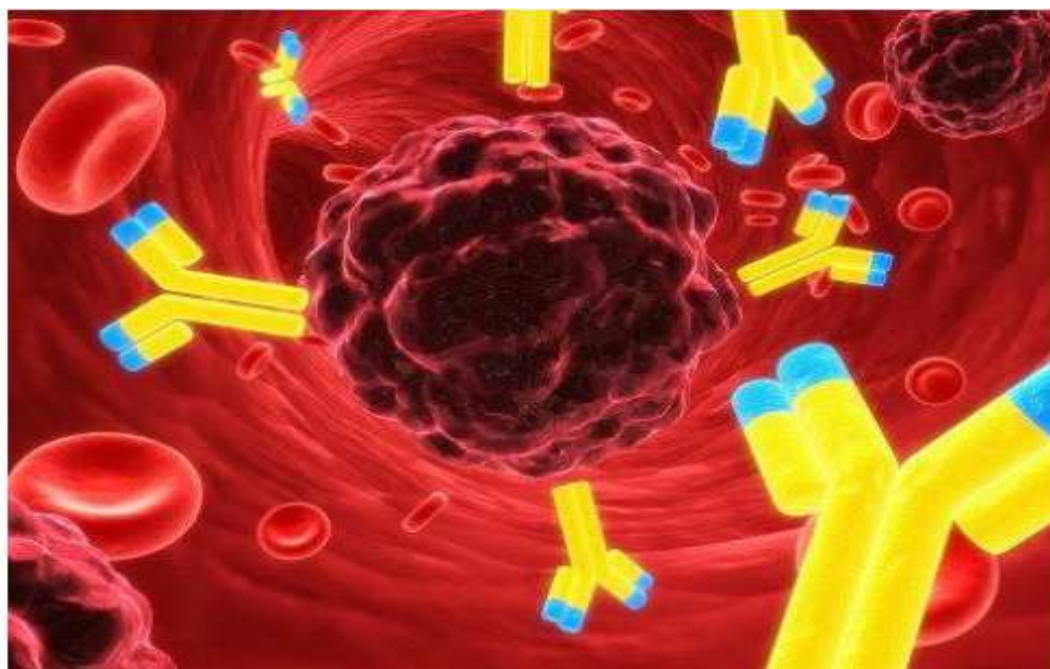
ULSS9
SCALIGERA

InfoFARMA

www.aulss9.veneto.it

INFOFARMA • APR-GIU 2020 • NUMERO 2

IN QUESTO NUMERO



Editoriale : A proposito degli antitumorali
Inutilità e pericolosità di tanti antitumorali
Potenziale ruolo della vit D nel COVID-19
Segnalazioni di farmacovigilanza 2019
nell'ULSS 9 Scaligera

Attualità in terapia

Benralizumab nell'asma grave

Nuove entità terapeutiche

dal 1 Marzo al 31 Maggio 2020

Nuovi farmaci della L.648/96

A proposito degli antitumorali

di Prof. Silvio Garattini,

L'EDITORIALE

InfoFarma mette a disposizione di tutti gli oncologi italiani una serie di ben 22 articoli internazionali estremamente critici nei confronti delle autorità regolatorie, FDA negli Stati Uniti e EMA in Europa, che approvano in modo molto superficiale farmaci antitumorali che sono ancora a uno stadio troppo preliminare per poter essere considerati efficaci.

Occorre infatti discutere sul termine “efficacia” che si presta a molte interpretazioni.

L'efficacia infatti può essere rappresentata da una diminuzione della massa tumorale detta remissione incompleta o remissione completa a seconda dei casi. E' un effetto certamente interessante, ma sappiamo da molto tempo che ci può essere una diminuzione del tumore solo temporanea oppure una tossicità del farmaco che non incide significativamente sull'andamento della malattia neoplastica. L'efficacia può essere quella che si definisce un periodo di stasi della crescita tumorale, ma questo è un parametro che si misura in mesi, ma è molto poco preciso perché dipende dal numero di visite che vengono eseguite, dalla velocità di crescita del tumore, dal criterio che si utilizza per definire che il tumore riprende a crescere dopo lo stadio.

Esistono solo due parametri di cui possiamo fidarci. Il primo è la sopravvivenza, cioè il farmaco deve aumentare la durata di vita, ma di quanto? Spesso si tratta di pochi mesi per cui deve essere unito a un altro parametro che raramente si misura e cioè la buona qualità di vita. Poiché i farmaci antitumorali sono per ora molto tossici è diverso se i pochi mesi di vita in più sono accompagnati da fatica, vomito, infezioni e quant'altro rispetto pure a pochi mesi in più purché vissuti in condizione di normalità.

Perché le Autorità regolatorie seguono le vie più facili senza attendere che siano disponibili i parametri che sono veramente utili al paziente? Il tumore è ancora una malattia grave, spesso incurabile che

nonostante i progressi fatti uccide ancora ogni anno circa 170.000 pazienti. Quindi c'è un'attesa di terapia da parte di tutti, dai pazienti ai medici.

C'è quindi una notevole emotività che incide sulla necessità di far presto. Tuttavia a far presto spesso si fa più male che bene. E Bozzini nella sua rassegna presenta molti casi in cui l'approvazione di un farmaco sulla base di parametri “suggeriti” non è utile. Uno dei casi più clamorosi è il bevacizumab, un prodotto che è stato approvato per curare 11 tipi di tumore senza dimostrare di prolungarne la sopravvivenza dei pazienti per ben nove tipi di tumore. Ma il produttore del bevacizumab ha incassato ben 50 miliardi di dollari, una cifra strabiliante ricavata da Enti e persone che lo hanno acquistato senza in grandissima parte avere alcun beneficio.

Le risorse sprecate per questo e per altri farmaci antitumorali dal nostro Servizio Sanitario Nazionale avrebbero potuto essere utilizzate molto meglio. Il fatto che si parli di soldi pone subito il problema dei profitti che evidentemente sono molto alti perché, sempre contando sull'emotività, i farmaci antitumorali sono fra i farmaci più costosi. E' chiaro che con profitti elevati si possono finanziare molte attività di propaganda per definire scandaloso il fatto che un farmaco antitumorale, anche se di scarsa efficacia terapeutica, non venga immediatamente messo a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale.

E' perciò necessario bilanciare la propaganda di parte con una informazione indipendente. Per questo la raccolta dei dati presentata da Bozzini dovrebbe essere diffusa a tutti i livelli. AIFA, Ministero della Salute, Assessorati regionali alla salute, Società scientifiche oncologiche, associazioni dei pazienti dovrebbero essere i principali diffusori di queste informazioni.

E' un augurio, ma purtroppo gli auguri sono solo desideri!

Inutilità e pericolosità di tanti farmaci antitumorali

A cura di: Luigi Bozzini¹, Farmacista. Verona; Michele Caeran², specializzando farmacia ospedaliera. Università di Padova; Maria Font³. Farmacista. ULSS 9 Scaligera. Verona

I risultati di uno studio clinico controllato (RCT) hanno recentemente scosso l'ambiente della medicina oncologica¹. Esso ha fornito dati di alta qualità sulla **sopravvivenza globale** (OS) di 1.873 donne trattate con chemioterapia standard e/o bevacizumab per carcinoma ovarico in stadio III o IV non completamente resecato, evidenziando nessun beneficio tra trattamenti per la sopravvivenza dopo un follow-up mediano di quasi nove anni. Quante di esse avevano ricevuto carboplatino e paclitaxel hanno infatti presentato tempi mediani di OS equivalenti a quelle trattate con carboplatino, paclitaxel e bevacizumab¹.

A partire da questo articolo, ad opera di alcuni oncologi australiani è stata scritta all'Editore di *Journal of Clinical Oncology* una lettera/commento molto critica sul bevacizumab, in cui si afferma che il suo impiego è stato approvato in sei diversi tipi di tumore (carcinoma polmonare non a piccole cellule, prostatico resistente alla castrazione, pancreatico metastatico, renale metastatico, gastrico metastatico, glioblastoma) sulla base della **sopravvivenza libera da progressione** (PFS) e non sulla OS².

Sempre secondo gli oncologi australiani, lo stesso risultato è stato osservato in 5 dei 7 RCT sul carcinoma del colon-retto, mentre, al momento, benefici sulla OS sono stati raggiunti nel cancro cervicale metastatico e nel mesotelioma pleurico non resecabile. La situazione attuale è che la terapia con bevacizumab non è riuscita ad aumentare l'OS in 9 delle 11 indicazioni che ha ottenuto e tuttavia continua ad essere utilizzato anche al di fuori di RCT². Dalla sua prima approvazione (2004), le vendite di bevacizumab hanno superato di gran lunga 50 miliardi di dollari, costituendo un onere finanziario per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Da non sottovalutare poi la possibile tossicità del bevacizumab, responsabile di eventi avversi quali tromboembolia, perforazione gastrointestinale, ipertensione e proteinuria².

Poco dopo la conclusione dell'ultimo congresso dell'*American Society of Clinical Oncology*, (maggio-

giugno 2019) sono apparsi su *JAMA Internal Medicine* due articoli che prendevano in esame alcuni processi regolatori in oncologia seguiti dalla FDA.

Un primo lavoro riguarda i farmaci antitumorali approvati con procedura accelerata dall'ente regolatorio americano, secondo il quale tale via è valida e corretta, in quanto negli ultimi 25 anni (1992-2017) è stato sospeso o revocato l'AIC di solo 5 dei 93 farmaci approvati (vedi **Studio n. 16**). In realtà, raramente si è avuta conferma dei benefici attesi una volta completato il follow-up richiesto dalla FDA. Non soltanto, però, 19 dei 93 medicinali approvati dalla FDA e introdotti nella pratica clinica non hanno effettivamente contribuito a prolungare la sopravvivenza dei malati, ma spesso i trials confermativi sponsorizzati dalle industrie non hanno nemmeno utilizzato l'OS o il miglioramento QoL tra gli endpoint dello studio, ricorrendo alla stessa misura di esito surrogata utilizzata per i trial preliminari: la riduzione della massa tumorale³.

Il secondo studio si è posto di valutare il seguente quesito: visto che circa un terzo dei farmaci antitumorali ottiene l'AIC in base al **tasso di risposta** (RR), che è la percentuale di pazienti il cui tumore si riduce oltre una soglia (arbitraria), di fatto quale è questo RR dei farmaci approvati? I risultati dell'indagine mostrano che molti farmaci oncologici approvati in base all'RR presentano indici di tale surrogato numericamente bassi o modesti. (vedi **Studio 17**).

Due Editoriali di *JAMA* accompagnano questi studi. In uno è tra l'altro scritto:

*"In passato, i nostri progressi sulla conoscenza del cancro e di come trattarlo sono stati lenti e frustranti ... ora che il passo della scienza ha accelerato c'è una naturale tendenza all'impazienza; eppure questi studi ci ricordano che la maggior parte dei nuovi farmaci antitumorali presenta, al massimo, dei benefici marginali, nonostante il loro costo assai elevato"*⁴.

“Non vi è alcuna buona ragione per cui la FDA possa fare così tanto affidamento sull’approvazione accelerata utilizzando i tassi di risposta o altri esiti surrogati e inaffidabili. I farmaci di efficacia non provata inducono false aspettative in pazienti disperati, che probabilmente pagano migliaia di dollari per acquistarli”, aggiungendo che “l’approvazione di farmaci inefficaci compromette anche l’innovazione che potrebbe produrre un trattamento efficace”⁵.

La spinta delle imprese per un’approvazione accelerata è accompagnata da quella delle associazioni di pazienti, che sembrano aver dimenticato che il gold standard della ricerca clinica è nelle sperimentazioni controllate randomizzate, messe sempre più spesso in discussione a vantaggio di una “real world evidence” che troppo spesso non è altro che ricerca osservazionale e non della migliore qualità³.

Di seguito sono sinteticamente presentati alcuni articoli apparsi in letteratura, in cui è posta in discussione l’efficacia e l’utilità clinica di tanti farmaci oncologici autorizzati negli ultimi anni da enti regolatori (EMA, FDA), specie se approvati con procedure accelerate e/o utilizzando endpoint surrogati. L’articolo contiene anche un **glossario** di termini specialisti, abbinati a spiegazioni e brevi osservazioni, indispensabile per capire il linguaggio utilizzato in un ambito di riferimento peculiare, quale è quello regolatorio delle procedure di **autorizzazione in commercio** (AIC) dei farmaci.

Autori – Articolo Rivista – Data di pubblicazione	Tipo di studio	Risultati Conclusione degli autori dello studio
<p>1) Apolone G, Joppi R, Bertelè V, Garattini S.</p> <p>Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures.</p> <p>Br J Cancer 2005;93:504-509</p>	<p>Sono stati sinteticamente valutati il tipo di studi e gli endpoint utilizzati da EMA per l’AIC di nuovi farmaci antitumorali. Identificati 48 studi per 14 oncologici e 27 diverse indicazioni (14 nuove e 13 estensioni). Gli RCT e il tasso di risposta (RR) sono stati il disegno degli studi e gli endpoint più adottati (25 su 48 e 30 su 48).</p>	<p>In 13 studi sono state riportate le differenze in termini di sopravvivenza (intervallo tra 0 e 3,7 mesi con differenze medie e mediane di 1,5 e 1,2 mesi rispettivamente).. Accelerare l’AIC degli antitumorali e ricorrere ad endpoint surrogati non validati possono diventare scorciatoie pericolose in grado di compromettere la salute, portando all’AIC e alla prescrizione di farmaci non sicuri e non efficaci.</p> <p>I farmaci devono essere rilasciati rapidamente per i pazienti che ne hanno bisogno, ma non a scapito di adeguate conoscenze sul loro reale beneficio.</p>
<p>2) Wilkerson J et al.</p> <p>Progression-free survival is simply a measure of a drug’s effect while administered and is not a surrogate for overall survival.</p> <p>Cancer J. 2009;15:379-85.</p>	<p>Per quantificare la correlazione tra PFS e OS in studi randomizzati condotti su pazienti con tumori solidi metastatici, sono stati presi in esame 66 studi in cui risultavano riportati miglioramenti STATISTICAMENTE significativi di PFS, di OS o di entrambi tra bracci di trattamento</p>	<p>La PFS non è un surrogato della OS, quanto invece una misura diretta del beneficio durante la terapia, e neppure è predittiva della crescita del tumore dopo l’interruzione del trattamento. La PFS è semplicemente una misura dell’effetto di un farmaco sulla crescita del tumore mentre viene somministrato e non un surrogato dell’OS.</p>

<p>3) Amir E et al.</p> <p>Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer?</p> <p>Eur J Cancer. 2012;48:385-8.</p>	<p>Modelli statistici suggeriscono che l'associazione tra OS e PFS è più debole in caso di neoplasie con più lunga sopravvivenza post-progressione (SPP).</p> <p>Nello studio è stata valutata la relazione tra PFS e OS in bracci sperimentali e di controllo di studi randomizzati che hanno portato all'AIC degli oncologici negli ultimi 10 anni.</p>	<p>I dati dello studio confermano che PFS è un surrogato scadente di OS quando la SPP è lunga, mentre risulta migliore quando è breve. In forme tumorali con breve SPP, è possibile progettare studi per dimostrare il beneficio sulla OS e, pertanto, rimane l'approccio preferito.</p> <p>Nei tumori con SPP lunga, la PFS non risulta clinicamente significativa a meno che non sia associata anche a un miglioramento di outcome riportati dal paziente come la qualità della vita.</p>
<p>4) Fojo T et al.</p> <p>Unintended consequences of expensive cancer therapeutics — the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture.</p> <p>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:1225-36.</p>	<p>Analisi della OS di 71 farmaci antitumorali (o di nuove indicazioni) approvati dalla FDA e introdotti nel mercato negli Stati Uniti tra il 2002 e il 2014 per il trattamento dei tumori solidi.</p> <p>Valutazione delle conseguenze dei costi estremamente elevati delle nuove terapie oncologiche, spesso tra loro me-too</p>	<p>Il beneficio di prolungamento della OS mediana dei 71 farmaci autorizzati dalla FDA nel periodo indicato è di 2,1 mesi. Queste poche ulteriori settimane di vita presentano, di solito, costi di decine di migliaia di dollari e gravi effetti collaterali.</p> <p>Ottenendo l'AIC per una serie di indicazioni diverse per farmaci che condividono lo stesso meccanismo d'azione ("salami slicing - affettamento del salame"), le compagnie farmaceutiche riducono i costi e i rischi della ricerca mantenendo gli stessi prezzi elevati, una situazione utile agli azionisti interessati a facili profitti rispetto ai rischi inerenti ad una vera ricerca.</p> <p>In altre parole, i prezzi elevati dei farmaci non sono sufficienti per stimolare la ricerca capace di fornire reali progressi nell'interesse pubblico e, in definitiva, possono essere controproducenti.</p>
<p>5) Maeda H et al.</p> <p>Acceptance of surrogate end points in clinical trials supporting approval of drugs for cancer treatment by the Japanese regulatory agency.</p> <p>Ann Oncol. 2015;26:211-6.</p>	<p>Indagine su endpoint per l'AIC di farmaci oncologici in Giappone tra aprile 2001 e aprile 2014. Prima della revisione delle linee guida per tali farmaci (aprile 2006), il surrogato "tasso di risposta" rappresentava oltre l'80% degli endpoint, mentre l'OS a supporto dell'AIC era infrequente.</p> <p>Dopo la revisione, l'uso dell'OS negli studi clinici pivotal è aumentato di oltre un terzo.</p>	<p>Le linee guida riviste degli oncologici in Giappone richiedono l'OS per l'AIC almeno per le principali forme neoplastiche.</p> <p>In realtà, per questo tipo di neoplasie, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule, il carcinoma gastrico, il carcinoma del colon-retto e il carcinoma mammario, l'OS è stata utilizzata come endpoint nel 44% degli studi, mentre gli endpoint surrogati nel 56%.</p>
<p>6) Prasad V et al.</p> <p>The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of trial-level meta-analyses.</p> <p>JAMA Intern Med. 2015;175:1389-98.</p>	<p>Valutazione di metanalisi di RCT quantitativi la correlazione tra endpoint surrogati e OS, considerando tale correlazione provata qualora i trattamenti in grado di migliorare il surrogato si riflettono ugualmente sull'OS. Valutati 36 articoli con 65 correlazioni specifiche tra endpoint surrogato e OS.</p>	<p>Dalle 65 correlazioni riportate tra endpoint surrogati e OS, più della metà (34 su 65; 52%) erano di scarsa solidità ($r \leq 0,7$), un quarto (16 su 65; 25%) di media solidità ($r > 0,7 - < 0,85$) e 15 (23%) di alta consistenza ($r \geq 0,85$).</p> <p>Gli studi finalizzati a evidenziare correlazione tra endpoint surrogati e OS mostrano che essa è in gran parte di scarso o medio livello. In ambito oncologico, sono modesti i dati disponibili in grado di prevedere che un miglioramento degli endpoint surrogati si riflettono positivamente sulla OS.</p>

7) Kim C et al.

Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals.

JAMA Intern Med
2015; 175: 1992-1994

Sono stati valutati gli antitumorali approvati da FDA tra 2008 e 2012, identificando il percorso di AIC (accelerato vs tradizionale) e l'endpoint surrogato (tipicamente riduzione del tumore o PFS).

E' stata fatta una ricerca sistematica della letteratura in seguito pubblicata, per identificare eventuali segnalazioni di efficacia di tali farmaci sulla OS.

In 5 anni sono stati autorizzati da FDA 54 antitumorali, di cui 36 (67%) con endpoint surrogati. A partire da tali endpoint, l'AIC è stata concessa per 15 approvazioni accelerate (100%) e per 21 su 39 approvazioni tradizionali (54%).

Dopo un tempo medio di 4,4 anni, 5 farmaci hanno dimostrato di migliorare la OS tramite un RCT (una delle 15 AIC accelerate e 4 delle 21 tradizionali); 18 non sono riusciti a migliorare l'OS come endpoint primario o secondario (6 delle 15 AIC accelerate e 12 delle 21 tradizionali); 13 farmaci continuano ad avere effetti sconosciuti sulla OS il che significa che non sono stati testati o non hanno riportato risultati di sopravvivenza come esito primario o secondario (8 delle 15 AIC accelerate e 5 delle 21 tradizionali).

In conclusione, una grande quota di antitumorali è approvata da FDA sulla base di endpoint surrogati, con scarse correlazioni con la OS. Ne deriva che possono ottenere l'AIC molti farmaci costosi e tossici che non migliorano tale endpoint. E' quindi di fondamentale importanza eseguire RCT post-marketing.

8) Rupp T et al.

Quality of life, overall survival, and costs of cancer drugs approved based on surrogate endpoints.

JAMA Intern Med
2017;177:276-277.

Nello studio precedente di Kim et al. è stato dimostrato che, per oltre il 50% degli oncologici autorizzati da FDA tra 2008-2012 in base a endpoint surrogati, gli studi postmarketing non hanno evidenziato alcun beneficio sulla OS.

Questa successiva indagine è stata condotta per determinare se i 18 farmaci non in grado di migliorare l'OS presentassero altri benefici e per stimare il loro costo. A tal fine, sono stati analizzati i dossier di AIC disponibili nel sito FDA e 31 studi clinici post-marketing relativi a 13 dei 18 farmaci, in quanto 5 di essi mancavano di dati pubblicamente disponibili.

Sebbene i 18 farmaci avessero mostrato un beneficio iniziale, come l'arresto della crescita tumorale, non sono stati per la maggior parte in grado di migliorare l'OS o la QoL.

Più in dettaglio: dei 13 farmaci per i quali esistono dati pubblicamente disponibili, 6 non hanno migliorato l'OS, 2 hanno dimostrato una qualità di vita peggiore rispetto al placebo o non hanno fatto nulla, 4 non hanno mostrato differenze statistiche nella QoL e 1 ha mostrato risultati contrastanti.

Il costo dei 18 farmaci variava da circa 20.000 dollari a quasi 170.000 dollari/anno, con costi annuali superiori a 100.000 dollari per i 13 farmaci. I pazienti trattati con il farmaco antitumorale più costoso dello studio (170.000 dollari per paziente) non vivevano più a lungo di quelli trattati con placebo e presentavano una QoL significativamente peggiore.

L'indagine dimostra che anche quando gli studi post-marketing mostrano che i nuovi farmaci non presentano benefici clinicamente significativi, per la maggior parte conservano l'AIC e restano sul mercato.

9) Davis C et al.

Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

BMJ 2017
Oct 4;359:j4530.

Analisi dei dati sui benefici, in termini di OS o di QoL di 48 farmaci per 68 indicazioni al momento dell'AIC e successivamente.

Su 68 indicazioni approvate, a 39 (57%) l'AIC è stata concessa sulla base di endpoint surrogati, in assenza di dimostrazioni di benefici su OS o QoL.

Dopo una mediana di 5,4 anni sul mercato, solo altre 8 indicazioni farmacologiche avevano mostrato un miglioramento della OS e della QoL rispetto ad altre opzioni terapeutiche o a placebo.

Pertanto, su 68 indicazioni approvate dall'EMA e con un follow-up mediano di 5 anni, solo 35 (51%) hanno mostrato miglioramenti della OS o della QoL. Per le restanti 33 (49%), non esiste certezza che i farmaci siano migliorativi per tali endpoint.

10) Salas-Vega S et al.

Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines

JAMA Oncol
2017;3:382-390

Sintesi di valutazioni di Health Technology Assessment (HTA) inglesi, francesi e australiani sui farmaci oncologici approvati da FDA ed EMA tra 2003 e 2013.

Su 62 antitumorali approvati in un decennio da FDA ed EMA, 53 sono state valutate da agenzie di HTA.

Di questi 53 farmaci:
23 (43%) hanno aumentato l'OS di 3 mesi o più,
6 (11%) di meno di 3 mesi,
8 (15%) di una durata indeterminabile;
16 (30%) non avevano dimostrato nessun aumento di OS efficace rispetto a trattamenti alternativi.

Laddove si è potuto quantificare il guadagno complessivo della sopravvivenza, i nuovi farmaci erano associati ad un aumento medio globale di 3,43 mesi rispetto ai trattamenti disponibili nel 2003.

Il guadagno di OS prodotto nei tumori è stato di :

Zero mesi per tiroide e carcinomi peritoneali ascitogeni;
2,09 mesi per cancro del polmone;
2,61 mesi per neoplasie ematologiche globalmente considerate;
2,90 mesi per i tumori di stomaco-intestino;
3,17 mesi per cancro prostatico;
4,65 per i tumori della cute;
6,27 per quelli del rene e
8,43 mesi per il tumore della mammella.

22 farmaci su 53 (42%) apparivano associati ad un aumento della QoL, ma solo per 17 il giudizio derivava da strumenti validati, per gli altri 5 era basato su testimonianze dei pazienti o di clinici esperti.

Per 24 nuovi prodotti (45%) appariva peggiorata la safety per il paziente.

11) Grössmann N et al.

Between January 2009 and April 2016, 134 novel anticancer therapies were approved: what is the level of knowledge concerning the clinical benefit at the time of approval?

ESMO Open
2017;1:e000125.
doi:10.1136/esmoopen-2016-000125

Indagine sistematica sui farmaci oncologici approvati da EMA tra 2009 e 2016, focalizzando l'interesse e quantificando il livello di conoscenza del beneficio clinico (essenzialmente OS e PFS) al momento della loro AIC.

I risultati dell'indagine indicano che a un gran numero di prodotti per terapie oncologiche viene concessa dall'autorità regolatoria l'AIC pur non disponendo, al momento della registrazione, di valide dimostrazioni del loro beneficio clinico

Per oltre un quarto delle terapie antitumorali, approvate a partire dal 2009, non erano infatti disponibili dati relativi alla OS mediana o alla PFS mediana.

Da segnalare inoltre che, nella maggior parte delle terapie approvate, il beneficio di sopravvivenza, quando indicato, era inferiore a tre mesi.

12) Petrelli F et al.

Surrogate end-points for overall survival in 22 neoadjuvant trials of gastro-oesophageal cancers.

Eur J Cancer
2017;76:8-16

E' stata valutata la possibile correlazione tra endpoint surrogati PFS e risposta patologica completa rispetto la OS in pazienti con carcinoma GE arruolati in RCT. Per misurarla, si è ricorsi a un'analisi di regressione lineare ponderata. Sono stati presi in esame 22 studi per un totale di 4.749 pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante o a chemioterapia per tumori gastrici o esofagei.

L'effetto del trattamento sui surrogati non appare correlato alla OS e, pertanto, tali endpoint non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con carcinoma GE sottoposti a terapia neoadiuvante.

In futuri RCT l'OS dovrebbe essere l'endpoint primario per confronti tra trattamenti.

<p>13) Grössmann N et al.</p> <p>Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015.</p> <p>Eur J Cancer 2019;110:1-7</p>	<p>Analisi dei farmaci oncologici approvati con profilo di beneficio/rischio ambiguo o elusivo (nessun dato o nessuna informazione su OS mediana al momento di AIC). Identificazione di dati disponibili da aggiornamenti successivi ad approvazione sull'OS mediana dopo almeno 3 anni dall'AIC.</p>	<p>Una percentuale considerevole di oncologici non era in grado di dimostrare l'utilità in termini di OS al momento dell'AIC, neppure diversi anni dopo l'approvazione.</p> <p>Il basso livello di qualità dei dati disponibili nel lungo periodo deriva principalmente dalla mancanza di efficaci strategie sistematiche e trasparenti di monitoraggio post-AIC.</p> <p>Sebbene l'accessibilità ai farmaci, in particolare per le malattie con bisogni insoddisfatti, sia importante in un sistema sanitario equo e giusto, i farmaci inefficaci non dovrebbero rimanere sul mercato.</p>
<p>14) Naci C et al.</p> <p>Design characteristics, risk of bias, and reporting of RCT supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis.</p> <p>BMJ 2019;366:l5221</p>	<p>Analisi degli RCT a supporto dell'AIC oncologici. Interesse particolare su tre aspetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - disegno degli RCT e verifica se previsti OS e/o QoL; - rischio di errori nella progettazione, conduzione, analisi e report di RCT; - coerenza dei dati usati per l'AIC e in eventuali successive pubblicazioni scientifiche. <p>Approvati dall'EMA 32 nuovi oncologici. 54 gli studi a supporto dell'AIC, di cui 41 (76%) RCT. 39 studi disponevano di pubblicazioni scientifiche. Solo in 10 RCT (26%) la OS era l'endpoint primario, nei restanti erano surrogati (PFS e risposta al trattamento).</p>	<p>Anche se gli studi alla base dell'AIC dell'EMA erano rappresentati da RCT (76%), in quasi la metà a sostegno dell'efficacia dei farmaci presentavano notevoli debolezze metodologiche e alto rischio di bias nel disegno, attuazione, valutazione e presentazione dei dati. Tra i dossier presentati all'autorità regolatoria e le relative pubblicazioni scientifiche si osservano lacune e differenze, con queste seconde che non riportavano i limiti principali dei risultati raggiunti, evidenziati invece nei documenti per l'AIC.</p> <p>In un editoriale di accompagnamento allo studio⁶ si afferma, tra l'altro, che la ricerca del BMJ "conferma ed estende l'attuale corpus di ricerche che destano serie preoccupazioni in merito a bassi standard di valutazione a sostegno delle nuove approvazioni di farmaci antitumorali."</p>
<p>15) Trotta F et al.</p> <p>Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross-sectional study in Italy.</p> <p>BMJ Open 2019;9:e033728. doi:10.1136/bmjopen-2019-033728</p>	<p>Indagine su correlazione tra prezzi dei farmaci antitumorali e risultati clinici: analisi retrospettiva di tutti i nuovi farmaci antitumorali approvati dall'EMA nel periodo 2010-2016 e rimborsati in Italia. Presi in esame 30 oncologici con 35 indicazioni. Estratti i dati sui benefici clinici (OS, PFS, RR obiettiva) dagli studi per l'AIC presenti nell'EPAR. Stimato il costo dei trattamenti sul prezzo reale dei farmaci a carico del SSN.</p>	<p>Nei 5 studi in cui erano disponibili i dati sull'OS mediana non si è osservata alcuna correlazione tra miglioramento di tale endpoint e prezzo. Lo stesso risultato è emerso con i risultati espressi come miglioramenti della PFS o del RR obiettiva mediana (25 farmaci). In altri termini, i prezzi degli oncologici a carico del SSN non appaiono correlati ai benefici attesi, non riflettendo cioè la loro utilità clinica sulla OS.</p> <p>Per meglio definire un più equo rapporto costo/beneficio sono necessarie altre strategie, quali la definizione trasparente dei prezzi dei farmaci basati sul loro valore reale, a sua volta sostenuto da studi ben condotti e con endpoint clinici fondati su dati inoppugnabili.</p>
<p>16) Gyawali B et al.</p> <p>Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval.</p> <p>JAMA Intern Med 2019;179:906-913</p>	<p>Secondo un'analisi del 2018 della FDA sulle AIC accelerate, questa via è corretta perché negli ultimi 25 anni (1992-2017) sono stati revocati solo 5 dei 93 farmaci approvati. In questo studio si è voluto confrontare gli endpoint degli studi per l'AIC accelerata con quelli di conferma richiesti post-AIC, lo stato del loro aggiornamento e gli esiti regolatori dei farmaci che non hanno soddisfatto le aspettative in tali studi.</p>	<p>Delle 93 indicazioni di oncologici con AIC accelerata dal 1992 al 2017, 19 studi di conferma post-marketing (20%) dimostrano un miglioramento della OS, 19 (20%) riportano un miglioramento dello stesso surrogato utilizzato nello studio pre-AIC, 20 (21%) un miglioramento di un surrogato diverso.</p> <p>Mostrano di essere in ritardo 5 studi di conferma, 10 sono stati sospesi, 9 ancora in corso, 3 non raggiungono gli endpoint primari. In definitiva, negli studi di conferma solo un quinto degli oncologici con AIC accelerata mostra di migliorare l'OS.</p> <p>Nonostante la frequente mancanza di conferme di efficacia, solo 5 delle 93 approvazioni accelerate di farmaci sono state ritirate o revocate negli ultimi 25 anni.</p>

<p>17) Chen EY et al.</p> <p>An overview of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration based on the surrogate end point of response rate.</p> <p>JAMA Intern Med. 2019;179:915-921</p>	<p>Circa un terzo degli oncologici è approvato dalla FDA in base al tasso di risposta (RR), che rappresenta la percentuale di pazienti i cui tumori si riducono oltre una soglia arbitraria, generalmente valutata in uno studio a braccio singolo. Lo studio è una revisione retrospettiva delle indicazioni di tali farmaci approvati dal 2006 al 2018 sulla base di tale endpoint surrogato al fine di caratterizzarlo in termini di grandezza.</p>	<p>Sono state identificate 85 indicazioni di 59 oncologici, di cui 32 con AIC regolare (38%) e 53 (62%) con AIC accelerato. L'RR mediano delle 85 indicazioni al momento dell'AIC era pari al 41%.</p> <p>Di esse, 14 (16%) presentavano RR inferiore a 20%, 28 (33%) inferiore a 30% e 40 (47%) inferiori a 40%.</p> <p>Sono state in seguito convertite in AIC regolari 29 AIC accelerate (55%), di cui 6 (21%) per dimostrato beneficio di OS, 16 (55%) per PFS, 7 (24%) utilizzando ancora l'RR. I farmaci con AIC accelerata in attesa di dati di conferma presentavano un RR inferiore rispetto ai farmaci che avevano completato la maggior parte dei requisiti di efficacia post-marketing. Conclusione: molti farmaci oncologici approvati in base a RR presentano indici del surrogato numericamente bassi o modesti.</p>
<p>18) Haslam A et al.</p> <p>A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology.</p> <p>Eur J Cancer. 2019;106:196-211</p>	<p>Sulla base di precedenti revisioni sistematiche di RCT attuati per validare endpoint surrogati, è stata valutata la forza della correlazione tra tali endpoint ed OS in ambito oncologico. 78 articoli rispondevano ai criteri di inclusione nell'indagine riportando correlazioni in 89 contesti.</p>	<p>Sono state riscontrate correlazioni molto forti in 11 dei 78 articoli di questi studi di validazione (12%), in 9 (10%) correlazioni solo modeste, in 34 (38%) basse. In 35 articoli (39%) sono state riportate correlazioni di forza variabile, a seconda del marker surrogato utilizzato e del test di correlazione utilizzato. Per concludere, in questa indagine "ombrello" di reviews sistematiche e di metanalisi di RCT è emerso che la maggior parte dei surrogati presenta una correlazione bassa o modesta con l'OS, il che suggerisce che si dovrebbero usare particolari cautele quando si traggono conclusioni sulla base di endpoint surrogati.</p>
<p>19) Tewari KS et al.</p> <p>Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer.</p> <p>J Clin Oncol. 2019 ;37:2317-28</p>	<p>RCT sulla OS di 1.873 donne trattate con carboplatino e paclitaxel e/o bevacizumab per carcinoma ovarico in stadio III o IV non completamente resecato, seguite con un follow-up mediano di 9 anni.</p>	<p>In donne trattate con carboplatino e paclitaxel si sono avuti tempi di sopravvivenza mediani equivalenti a quelle sottoposte in modo concomitante a carboplatino, paclitaxel e bevacizumab.</p> <p>I dati sull'OS sono congruenti con quelli di tre precedenti studi di fase III per la stessa indicazione oncologica: ICON7⁷, AURELIA⁸ e OCEANS⁹.</p>
<p>20) Jiang DM et al.</p> <p>Anticancer drugs approved by the Food and Drug Administration for gastrointestinal malignancies: clinical benefit et price considerations.</p> <p>Cancer Med 2019; 8:1584-93</p>	<p>Studio finalizzato a valutare il beneficio clinico e il costo dei farmaci antitumorali approvati dalla FDA per neoplasie GI avanzate nel periodo 2006-2017. Sono stati presi in esame anche eventuali dati di supporto in studi successivi.</p> <p>Il beneficio clinico incrementale rispetto al costo è stato quantificato utilizzando l'ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale versione 1.1 (grado 0-5) e l'ASCO Value Framework versione 2 (intervallo di punteggio da -20 a 180). I punteggi più alti indicano un beneficio netto maggiore, mentre un vantaggio sostanziale è stato definito come punteggio 4 o 5 dall'European Society for Medical Oncology (ESMO)</p>	<p>Nel periodo considerato hanno ricevuto l'AIC 16 oncologici GI per 24 indicazioni, di cui cinque anticorpi monoclonali, cinque terapie orali mirate, due immunoterapici, tre chemioterapie citotossiche e una proteina ricombinante di fusione (aflibercept).</p> <p>La maggior parte degli studi di supporto (82%) ha riportato un beneficio di sopravvivenza globale inferiore a 3 mesi e nessun miglioramento significativo nella qualità della vita.</p> <p>Solo cinque farmaci (includere una terapia mirata e una immunoterapia) con il 21% delle indicazioni approvate hanno raggiunto la soglia di sostanziale beneficio clinico secondo l'ESMO.</p> <p>I punteggi dei benefici incrementali mediani delle terapie mirate e degli immunoterapici erano paragonabili ad altre classi di farmaci (oncologici). Il loro costo totale mediano era invece molto più alto, rispettivamente 153.402 e 98.208 \$ per paziente, rispetto a 30.330 \$ per altre chemioterapie. Il costo totale stimato non era correlato con i punteggi dei benefici clinici. In conclusione, la maggior parte dei farmaci antitumorali approvati dalla FDA non soddisfa la soglia ESMO di sostanziale beneficio clinico. Sono pertanto urgentemente necessarie ulteriori analisi dei costi di tali farmaci.</p>

<p>21) Ladanie A et al.</p> <p>Single pivotal trials with few corroborating characteristics were used for FDA approval of cancer therapies.</p> <p>J Clin Epidemiol. 2019;114:49-59.</p>	<p>Gli oncologici ottengono spesso l'AIC in base a singoli studi pivotal su cui esistono molte perplessità. Una maggiore attendibilità può essere accertata in base a 5 requisiti indicati dalla FDA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lo studio deve essere ampio e multicentrico (≥200 pazienti; più di un centro). 2. I benefici terapeutici devono essere costanti in più sottogruppi di pazienti. 3. Gli endpoint devono essere plurimi (tra cui sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione, tasso di risposta, qualità della vita). 4. Devono essere eseguiti confronti tra trattamenti multipli (ad es. studi multi-braccio). 5. I risultati devono essere "molto persuasivi sul piano statistico" (valori di P <0,00125). 	<p>Tenendo presenti i cinque principi indicati dalla FDA, è stata eseguita una metanalisi epidemiologica di tutti i singoli studi pivotal a sostegno dell'AIC di nuovi prodotti oncologici concessa dalla FDA tra il 2000 e il 2016.</p> <p>I risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Su 100 AIC, 35 (20 RCT e 15 studi a braccio singolo) erano fondati sui risultati di un singolo studio pivotal senza ulteriori dati a sostegno di effetti benefici. - Il 66% degli studi (23/35) erano multicentrici di ampie dimensioni (mediana, 301 pazienti e 63 centri). - Effetti coerenti sono stati dimostrati nel 66% tra sottogruppi (23/35), nel 43% tra endpoint (15/35), nel 3% tra confronti multipli (1/35). - Valori di P molto bassi per l'endpoint primario sono stati osservati nel 34% (12/35). - Almeno una delle caratteristiche previste dall'FDA era presente nel 94% di tutte le AIC (33/35), due o più nel 54% (19/35), nessuna presentava tutte le caratteristiche. <p>In conclusione, i singoli studi pivotal presentano a loro supporto alcuni requisiti FDA (in genere uno o due). Tali requisiti devono essere maggiormente operativi, meglio definiti e riportati.</p>
<p>22) Schuster Bruce C et al.</p> <p>The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018.</p> <p>PLoS Med. 2019 Sep 10;16 (9):e1002873. doi: 10.1371/journal.pmed. 1002873. eCollection 2019 Sep.</p>	<p>Lo studio si è proposto di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esaminare gli endpoint a supporto dell'approvazione, da parte dell'EMA tra il 2011 e il 2018, di tutti i farmaci approvati tramite due percorsi: AIC condizionata (AICC) (26 farmaci, di cui 18 oncologici) e AIC accelerata (25 farmaci, di cui 8 oncologici). - Nel caso siano stati utilizzati endpoint surrogati, cercare in letteratura studi che abbiano dimostrato il loro riflesso su outcome clinici. <p>Sono stati classificati come "validati" gli endpoint surrogati con pregressi RCT a supporto della correlazione risultato clinico/surrogato, applicando le scale di punteggi F&P¹⁰ e Ciani¹¹.</p>	<p>Su 18 farmaci oncologici con approvazione condizionata, a 14 di loro l'AIC è stata concessa in base a studi pivotal con singoli endpoint surrogati definiti in vario modo:</p> <ul style="list-style-type: none"> "tasso di risposta obiettiva" (crizotinib; brentuximab vedotin, vismodegib, osimertinib, alectinib, avelumab, rucaparib); "tasso di risposta complessiva" (ceritinib, daratumumab, venetoclax); "risposta completa" (pixantrone); "remissione completa" (blinatumomab), "risposta citogenica maggiore" (bosutinib). <p>Per gli altri 4 oncologici era stato riportato un endpoint composito: "sopravvivenza senza progressione" (vandetanib, cabozantinib, olaratumab, ixazomib). Tutti gli endpoint surrogati di questi 18 farmaci non erano classificabili come "validati".</p> <p>Tra gli 8 oncologici con AIC accelerata, uno (abiraterone) aveva presentato uno studio con OS come endpoint clinico, un altro (vemurafenib) lo stesso endpoint assieme ad un surrogato composito non validato. Gli altri 6 (ponatinib, envatinib, carfilzomib, elotuzumab, lenvatinib, cabozantinib) avevano tutti utilizzato endpoint surrogati (4 compositi), anche in questo caso "non validati".</p> <p>In conclusione, tra 2011 e 2018, sono stati approvati 24 oncologici in base a surrogati non validati, nessuno dei quali aveva dimostrato (almeno a quel momento) di prevenire gli esiti clinici, per cui non si poteva sapere se avrebbero fornito reali benefici ai pazienti. Ne consegue che, quando negli studi pivotal si utilizzano surrogati non validati, l'autorità regolatoria deve imporre ulteriori studi in grado di confermare i benefici clinici attesi, in mancanza dei quali il prodotto va revocato.</p>

GLOSSARIO

- **Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)**

Organismo centrale regolatorio di autorizzazione dei medicinali nell'Unione Europea (UE). Un medicinale approvato dall'UE può essere commercializzato in tutti i paesi europei.

- **Autorizzazione in commercio europea di medicinali (AIC)**

Per ottenere una AIC di un medicinale valida per tutti i paesi dell'UE, le aziende farmaceutiche devono presentare all'EMA un dossier con dati relativi ad efficacia e sicurezza del farmaco. Un'apposita commissione scientifica, CHMP, effettua la valutazione dei dati e fornisce alla Commissione Europea (entro 210 giorni dalla data di richiesta da parte delle aziende) un parere relativo al rilascio o non rilascio dell'AIC. Il ricorso alla procedura centralizzata di AIC è obbligatorio per i medicinali biotecnologici, oncologici, anti-HIV, antivirali, per malattie autoimmuni, diabete e per farmaci orfani. Per ogni medicinale per uso umano, cui è stata rilasciata o negata una AIC a seguito di una valutazione da parte dell'EMA, è prevista una relazione pubblica di valutazione (EPAR), reperibile in Internet.

- **Autorizzazione immissione in commercio europea di medicinali condizionata (CMA - Conditional Marketing Authorisation)**

Istituita nel 2006, è un'AIC anticipata concessa con una valutazione insufficiente dei dati di efficacia e sicurezza dei medicinali, subordinata però alla presentazione di dati a supporto e consolidamento delle conoscenze sulla base di ulteriori studi. La CMA è valida per un anno, in seguito rinnovabile annualmente e, successivamente, alla presentazione dei dati richiesti, e può essere convertita in AIC normale (*standard marketing authorisation*) inizialmente valida 5 anni, a sua volta rinnovabile con validità illimitata. Possono avere una CMA dall'EMA solo farmaci orfani, o farmaci da utilizzare in situazioni di emergenza, o utilizzati allo scopo di trattare, prevenire o diagnosticare patologie seriamente debilitanti o che mettono in pericolo la vita. In altri termini, l'AIC condizionata è concessa a prodotti rispondenti ad esigenze mediche non soddisfatte a partire da dati ancora incompleti e rispondenti a bisogni di salute pubblica, in cui il rapporto rischio/beneficio è tale che il percorso più rapido compensa le limitazioni di un set incompleto di dati. Queste AIC sono soggette a specifici obblighi da parte delle aziende farmaceutiche che devono fornire dati probatori completi entro un periodo di tempo predefinito.

- **CHMP - (Committee for Medicinal Products for Human Use) vedi Autorizzazione in commercio europea di medicinali (AIC)**

- **Endpoint o Outcome**

In una ricerca clinica sono ritenuti sinonimi, in quanto entrambi significano "misura di esito". Possono essere distinti in tre categorie¹²:

clinici : mortalità (totale o causa specifica), eventi morbosi (infarto, ictus, frattura), misure fisiologiche-metaboliche (colesterolemia, pressione, densità minerale ossea, ecc);

umanistici: qualità di vita, soddisfazione dell'utente, sintomi, status funzionale;

economici: **diretti** (ospedalizzazioni, visite, test diagnostici, farmaci); **indiretti** (giornate lavorative perse); **intangibili** (grado di sofferenza, stress psicofisico). Considerando che qualunque intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo, palliativo) sperimentato in un RCT modifica in varia misura outcome appartenenti alle tre categorie, idealmente un trial dovrebbe misurare almeno un outcome per ciascuna categoria. In realtà, vengono sempre selezionati gli outcome clinici, più raramente quelli economici e, solo recentemente in alcuni settori (oncologia, malattie croniche), quelli umanistici¹³.

- **Endpoint clinicamente rilevanti**

Oltre alla mortalità, comprendono tutti gli eventi clinici morbosi che possono essere evidenziati nel corso della storia naturale o post-terapeutica di una malattia (ictus, infarto, ecc). La loro conoscenza è fondamentale per il paziente, in quanto misurano direttamente la sua funzionalità organica, la qualità di vita, lo stato percepito di salute.

- **Endpoint surrogati**

Sono variabili fisiologiche o metaboliche o anatomiche, misurate con test di laboratorio o strumentali, ritenute connesse a endpoint clinicamente rilevanti. In campo oncologico sono rappresentati da sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival - PFS), sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS), durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico.

- **Endpoint surrogati intermedi (validati)**

Sono così definiti quando la predittività di un endpoint surrogato viene validata da studi che ne dimostrano un'associazione stretta e consistente su un endpoint clinicamente rilevante. Ad es, il grado della pressione arteriosa dimostra di essere predittivo della mortalità per malattie CV; il miglioramento dello stato istologico (non la viremia né le transaminasi) è predittivo di una riduzione delle complicanze di una cirrosi.

- **Endpoint surrogati non validati**

Sono gli endpoint non supportati da studi atti a predire e dimostrare in modo affidabile gli esiti clinici. Ad es, nonostante il suo impiego diffuso negli studi di terapie oncologiche, l'endpoint surrogato sopravvivenza libera da progressione (PFS) presenta una correlazione altamente variabile con l'endpoint clinico desiderato sopravvivenza globale (OS). Di conseguenza, i prodotti raccomandati per l'AIC basati su endpoint surrogati non validati potrebbero non fornire in modo affidabile i benefici clinici attesi.

- **EPAR - (European Public Assessment Report)**

È la relazione pubblica europea di valutazione: descrive il modo in cui il CHMP ha valutato gli studi scientifici effettuati ed ha formulato le raccomandazioni su come il medicinale va usato. L'EPAR è obbligatorio per ogni prodotto registrato a livello europeo ed è reperibile nel sito web dell'EMA.

- **FDA (Food and Drug Administration)**

È l'organismo centrale regolatorio di autorizzazione dei medicinali negli Stati Uniti.

- **HTA (Health Technology Assessment - Valutazione delle tecnologie sanitarie).**

Processo multidisciplinare che sintetizza in modo sistematico le informazioni relative ad aspetti clinici, sociali, economici ed etici di una tecnologia sanitaria. Lo scopo è di supportare i decisori politici, i professionisti della salute e i pazienti ad assumere decisioni informate nell'adozione o nel rifiuto di una tecnologia, nuova o già in uso.

- **Qualità della vita (QoL - Quality of Life)**

Insieme alla **sopravvivenza globale**, è il gold standard dei farmaci oncologici in quanto l'interesse del paziente è vivere più a lungo possibile nelle migliori condizioni. Vedi anche **Endpoint clinicamente rilevanti**.

- **Sopravvivenza globale o complessiva (OS - Overall Survival)**

È il periodo di tempo che intercorre tra la data della diagnosi di una patologia oncologica, o dell'inizio del trattamento, ed il momento del decesso del paziente. Rappresenta il gold standard degli studi sui farmaci oncologici.

- **Sopravvivenza libera da malattia (DFS - Disease Free-survival)**

In campo di sperimentazione clinica, è il tempo intercorso tra la data della randomizzazione e la prima data di eventuale recidiva.

- **Sopravvivenza libera da progressione (PFS Progression-Free Survival)**

In campo di sperimentazione clinica, è il tempo che intercorre tra randomizzazione e progressione di malattia o morte per qualunque causa. Non può essere assunta come endpoint di efficacia, in quanto è raramente provato che un allungamento del tempo alla progressione si traduce poi in una più lunga sopravvivenza.

- **Studio pivotal o primario**

E' lo studio principale condotto su un determinato oggetto di studio. Nel caso di un farmaco, serve ad ottenere dati e conoscenze su efficacia/

sicurezza al fine di ottenere un eventuale sua richiesta di AIC. Può essere attuato in base a endpoint clinicamente significativi o anche ad endpoint surrogati.

- **Tasso o Percentuale di Risposta (RR - Response Rate)**

Esprime la percentuale di pazienti i cui tumori si riducono oltre una soglia arbitraria, in genere valutata in studi a braccio singolo, con riduzioni variabili della risposta e che non necessariamente si traducono in maggiore OS

CONCLUSIONI

La principali conclusioni che si possono trarre dalla lettura e dai contenuti della già consistente letteratura finora pubblicata sui nuovi farmaci antitumorali sono di seguito riportate.

- Il miglioramento della sopravvivenza globale (OS) e della qualità della vita (QoL) rappresentano il gold standard dei benefici clinici dei farmaci oncologici, in quanto l'interesse dei pazienti è vivere più a lungo possibile nelle migliori condizioni.
- In questi ultimi anni numerosi farmaci sono stati approvati, spesso con procedura accelerata o condizionata, senza dimostrazione di tali benefici clinici, sollevando seri interrogativi sugli standard regolatori adottati e, in particolare, su come sia stato possibile il loro ingresso in una pratica terapeutica delicata come quella oncologica.
- I risultati di numerose revisioni mostrano che EMA ed FDA accettano, quali endpoint primari o pivotali degli studi presentati a sostegno dell'AIC, misure di esito surrogate quali la sopravvivenza libera da progressione o da malattia, il tasso di risposta al trattamento, la riduzione delle dimensioni del tumore, e altri.
- Gli endpoint surrogati **non** sono di per sé predittivi di beneficio clinico in termini di OS o QoL, ma lo possono diventare a condizione che la predittività sia poi validata da studi che ne dimostrino una stretta e consistente associazione.
- Le autorità regolatorie tendono a concedere l'AIC **condizionata** agli oncologici, con l'obbligo per le ditte produttrici di presentare nuove dimostrazioni di efficacia dei farmaci dopo la loro commercializzazione.
- Non sempre gli studi post-marketing richiesti sono portati a termine e quasi mai, in caso di un loro esito negativo, viene revocata l'AIC (né rivisto il prezzo).
- Da revisioni sistematiche e metanalisi di studi sulla validazione di endpoint surrogati è emerso che essi presentano in gran parte correlazioni basse o modeste con l'OS, il che suggerisce che si dovrebbero usare particolari cautele quando si traggono conclusioni sulla base di endpoint surrogati.
- Alcuni studi in cui è stata indagata la grandezza della OS, ove dimostrata, hanno evidenziato che i guadagni rispetto ai trattamenti esistenti erano spesso marginali o inesistenti.
- **Anche se molti studi utilizzati per l'AIC di nuovi farmaci antitumorali sono rappresentati da RCT, quasi la metà di essi presenta notevoli debolezze metodologiche ed è ad alto rischio di errori relativamente al disegno e all'attuazione della ricerca, a valutazioni e presentazione dei dati. Numerosi studi si basano su marker surrogati o sono di piccole dimensioni, non consentendo alcuna valutazione di un profilo di efficacia e di sicurezza accettabile e ben documentato.**
- **Accelerare l'AIC degli antitumorali e ricorrere ad endpoint surrogati non validati possono essere scorciatoie pericolose in grado di compromettere la salute, portando all'AIC e alla prescrizione di farmaci non sicuri e poco efficaci.**
- Un fenomeno abbastanza frequente in campo oncologico è che le aziende farmaceutiche ottengono l'AIC per una serie di indicazioni diverse per farmaci che condividono lo stesso meccanismo d'azione ("salami slicing - affettamento del salame"), in tal modo riducendo i costi e i rischi della ricerca, ma mantenendo gli stessi prezzi elevati.

- I farmaci devono essere rilasciati rapidamente per i pazienti che ne hanno bisogno, ma non a scapito di adeguate conoscenze sul loro reale beneficio.
- In base ad alcuni studi si constata che una volta che un farmaco è approvato per l'uso, le informazioni critiche sugli esiti che contano di più per i pazienti potrebbero non essere mai raccolte.
- Una percentuale considerevole di farmaci oncologici con elusivi profili di rischio/beneficio non è in grado di dimostrare di essere utile in termini di sopravvivenza anche diversi anni dopo l'AIC dell'autorità regolatoria.
- Sempre più frequenti sono le affermazioni che gli standard delle autorità regolatorie per l'AIC mancano di incentivare lo sviluppo di veri farmaci in grado di soddisfare al meglio le esigenze di pazienti, medici e sistemi sanitari, per cui tali standard dovrebbero essere riconsiderati ed essere più rigorosi.
- In ambito oncologico, i prezzi assai elevati dei prodotti consentono alle case farmaceutiche di rivolgersi a mercati molto piccoli in termini di numero di potenziali pazienti, ma in grado di generare enormi profitti: ciò incoraggia una "mentalità me-too" attirando altre compagnie farmaceutiche a entrare in questi mercati redditizi.
- Un quesito che di frequente si solleva è come mai studi di valutazione sistematica dei risultati dei nuovi antitumorali, a distanza dalla loro AIC, abbia avuto scarsa risonanza e sollevato pochi dibattiti nel mondo medico, oncologico in particolare, e nella comunità civile.

Riferimenti Bibliografici

1. Tewari KS et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37:2317-2328
2. Haines IE et al. Bevacizumab moonshots: An important outcome from the latest ovarian cancer mission. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 7;JCO1901912. doi: 10.1200/JCO.19.01912
3. Dalla Letteratura. Il modesto vantaggio di molti farmaci oncologici *Recenti Prog Med* 2019;110(6):265-267 In https://recentiproggressi.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=3182&id=31605
4. Lehman R et al. An international perspective on drugs for cancer - The best of times, the worst of times. *JAMA Intern Med*. 2019;179:913-914
5. DiMugno S et al. Accelerated approval of cancer drug - Righting the ship of the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med*. 2019;179:922-923
6. Mintzes B et al. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs. *BMJ* 2019;366:l5399.
7. Oza AM et al: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 16:928-936, 2015
8. Pujade-Lauraine E et al: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-308
9. Aghajanian C et al: OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian. *J Clin Oncol*. 2012;30:2039-45
10. Fleming TR et al. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012;31:2973-84.
11. Ciani O et al. Time to review the role of surrogate endpoints in health policy: state of the art and the way forward. *Value Health* 2017;20:487-495
12. Epstein RS et al. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996;124:832-837
13. Cartabellotta A. La rilevanza clinica dei trial. *Il Giornale di AMD*, 2012;15:101-104

POTENZIALE RUOLO DELLA VITAMINA D NEL COVID-19

A cura di: Maria Font. Farmacista. ULSS 9 Scaligera. Verona; Michele Caeran. Specializzando farmacia ospedaliera. Università di Padova; Luigi Bozzini. Farmacista. Verona

Inquadramento

Alcuni mezzi d'informazione hanno divulgato recentemente una pubblicazione¹ che supportava l'uso di supplementi di vitamina D nei soggetti con ipovitaminosi, come misura preventiva nei confronti dell'infezione COVID-19. Come riportato nel sito del Ministero della Salute dedicato alle *fake news*, non ci sono attualmente evidenze scientifiche che la vitamina D giochi un ruolo nella protezione dall'infezione da nuovo coronavirus².

Come per altre indicazioni, reali o presunte della vitamina D, l'ipotesi di un potenziale ruolo di questa vitamina nell'area dell'immunità, in generale, e delle infezioni in particolare, si basa su un abbondantissimo numero di pubblicazioni che sono citate per supportarne, se non l'efficacia, almeno la plausibilità.

L'obiettivo di questo articolo è analizzare l'attendibilità di questi studi a sostegno di un eventuale studio nell'infezione da COVID-19.

1. Vitamina D e immunomodulazione

La vitamina D è uno steroide liposolubile sintetizzato attraverso diversi passaggi fino a formare la vitamina D₃, o calcitriolo, che è la sua forma attiva. Oltre al suo ruolo nel metabolismo e nell'omeostasi del calcio, la vitamina D ha anche un ruolo importante come immunomodulatore. In primis perché i recettori della vitamina D sono espressi nella maggioranza delle cellule immunitarie (linfociti B e T, monociti, macrofagi e nelle cellule dendritiche).

Secondariamente, esiste un metabolismo attivo della vitamina D nelle cellule immunitarie in grado di trasformare 25(OH)D₃ in 1,25 (OH)D₃ che è la sua forma attiva. I recettori della vitamina D sono espressi nelle cellule immunitarie, capaci di sintetizzare la forma attiva della vitamina³.

La vitamina D sarebbe in grado di inibire l'autoimmunità e sembrerebbe possedere un effetto antiinfiammatorio, stimolando le cellule dendritiche e la differenziazione delle cellule regolatorie T, riducendo sia la risposta delle cellule Th17 helper sia la secrezione delle citokine proinfiammatorie³

La conversione da 25(OH)D alla forma attiva 1,25 (OH)₂ possiede un effetto antiinfiammatorio sui monociti, regolando la produzione e l'espressione di molte citokine pro-infiammatorie quali il tumor necrosis factor α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, and IL-8. I livelli ematici di 25(OH)D possono avere un ruolo cruciale per ottenere una risposta antiinfiammatoria ottimale dei monociti umani^{4,5}.

Questi meccanismi fisiopatologici sembrano sostenere l'ipotesi alla base dei numerosi studi che hanno valutato la correlazione tra lo status di vitamina D e i processi infiammatori oppure con il rischio di contrarre infezioni. Nella maggioranza di casi gli esiti sono risultati contraddittori oppure negativi.

2. Livelli della vitamina D nei processi infiammatori

In diverse condizioni patologiche con base infiammatoria è stato studiato il rapporto tra queste condizioni e i livelli di vitamina D.

Sono stati riscontrati livelli più elevati di citokine pro-infiammatorie in soggetti con bassi livelli di vitamina D ma anche comunemente in soggetti obesi con processi infiammatori in atto⁶. In altre condizioni, come l'artrite reumatoide, i risultati sono stati contrastanti^{7,8}. Anche nelle malattie infiammatorie intestinali sono stati osservati bassi livelli di vitamina D ed è stato ipotizzato un ruolo terapeutico di 1,25(OH)₂D₃ in questi pazienti⁹.

Nelle diverse condizioni patologiche dove è stata osservata una elevata frequenza di livelli carenziali o insufficienti di vitamina D è stata ipotizzata, e successivamente testata, la supplementazione con diversi dosaggi di vitamina D, allo scopo di restituire i livelli fisiologici della vitamina che, a sua volta, avrebbero garantito il bilancio dei marker di infiammazione a favore di un profilo

anti-infiammatorio^{10,11}. Tuttavia, i risultati di tale supplementazione sono stati spesso deludenti:

Nella maggior parte degli studi la supplementazione con vitamina D non ha invertito i valori dei markers d'inflammation ^{7,9} o lo ha fatto solo per alcuni di questi ^{10,11}.

3. La vitamina D nelle infezioni respiratorie acute

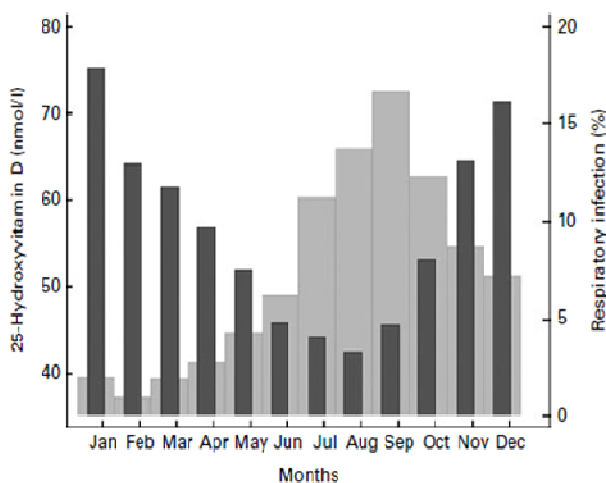
La vitamina D regola anche la produzione di alcuni peptidi con proprietà antibatteriche quale la cathelicidina e la beta-defensina-2, che sembrano giocare un ruolo importante nella risposta immunitaria all'infezione. Nell'ambito delle infezioni respiratorie è stata ipotizzata una correlazione tra la carenza di vitamina D e bassi livelli di questi peptidi, risultando in un peggioramento degli outcome nei pazienti ricoverati per polmonite contratta in comunità.

In uno studio osservazionale su 112 pazienti ricoverati per polmonite non nosocomiale si è riscontrato un incremento della mortalità tra i pazienti con carenza di vitamina D (<30 nmol/L) rispetto a coloro che presentavano valori superiori (>50 nmol/L). Tuttavia i livelli di cathelicidina e di beta-defensina-2 non si correlavano con quelli di vitamina D¹².

Un altro studio osservazionale trasversale, ha valutato la correlazione fra le concentrazioni di vitamina D, le infezioni respiratorie stagionali e la funzionalità polmonare. Dopo diversi aggiustamenti, a seguito di un aumento di 10 nmol/l nelle concentrazioni di 25 (OH)D si osservava una diminuzione del 7% nel rischio di infezioni (influenza, pneumonia, bronchite o forte raffreddore).

Per quanto riguarda la funzionalità polmonare, ciascun aumento di 10 nmol/L in 25 (OH)D si associava ad un incremento di 8 ml di FEV₁ (95% CI 3, 13) e di 13 ml di FVC (95% CI 7, 20).

Grafico 1. andamento dei livelli di 25 OHvitD e delle infezioni virali per mese.



Gli autori sostengono che la concentrazione di vitamina D ha un rapporto lineare con le infezioni respiratorie e la funzione polmonare e che tale rapporto meriterebbe di essere esplorato nell'ambito di un RCT¹³.

La correlazione tra livelli di vitamina D e infezioni virali respiratorie acute è stata esplorata in uno studio osservazionale che ha coinvolto 198 adulti sani, nel quale è stata studiata l'incidenza d'infezioni respiratorie tra i partecipanti che presentavano diverse concentrazioni di vitamina D. Concentrazioni ≥ 38 ng/ml erano significativamente correlate ad una riduzione doppia del rischio di sviluppare infezione respiratoria acuta e ad una marcata riduzione della percentuale di giorni di malattia.¹⁴

La pigmentazione chiara della pelle, la massa magra e la supplementazione di vitamina D sono correlate a più alte concentrazioni di vitamina D. Gli autori concludono che il mantenimento di livelli sierici ≥ 38 ng/ml di 25-hydroxyvitamin D, nelle zone temperate, potrebbe ridurre l'incidenza di infezioni virali acute e dei disturbi ad esse correlati durante l'autunno e l'inverno.

Questi risultati dovrebbero guidare futuri studi che valutino la supplementazione di vitamina D nel ridurre l'incidenza e la severità delle infezioni virali quali l'influenza nella popolazione generale e in sottopopolazioni specifiche con bassi livelli di vitamina D (donne in gravidanza, persone di colore e obesi)¹⁴.

E' stata condotta una revisione sistematica con metaanalisi di dati individuali di 25 RCT per determinare l'efficacia complessiva della supplementazione di vitamina D sul rischio di contrarre infezioni respiratorie acute e per identificare i fattori che possono modificare tale effetto.

È stato riscontrato che la supplementazione riduceva il rischio di infezioni respiratorie acute tra i partecipanti (odds ratio aggiustato: 0.88, 95% IC 0.81 to 0.96; P per eterogeneità <0.001). Nell'analisi per sottogruppi è stato osservato un effetto protettivo in quelli che assumevano la vitamina D ogni giorno oppure settimanalmente, senza boli aggiuntivi.

Questo effetto non si riscontrava in coloro che assumevano uno o più boli di vitamina D. Inoltre, tra soggetti che assumevano vitamina D ogni giorno o settimanalmente, gli effetti protettivi erano maggiori in coloro che presentavano valori basali di 25-hydroxyvitamin D <25 nmol/L rispetto a coloro che avevano livelli ≥ 25 nmol/L.

La supplementazione di Vitamina D sembra proteggere dalle infezioni respiratorie acute con maggior beneficio per coloro che avevano carenza di vitamina D e per chi che non riceveva boli aggiuntivi¹⁵.

4. Vitamina D e COVID_19

Ad oggi non sono ancora disponibili studi che abbiano valutato la correlazione tra livelli di vitamina D e rischio (o esito) dell'infezione da COVID-19, quindi, come riportato dal Ministero della Salute, **non ci sono attualmente evidenze scientifiche che la vitamina D giochi un ruolo nella protezione dall'infezione da nuovo coronavirus².**

Il punto da chiarire è, se merita di essere esplorata l'ipotesi di un potenziale ruolo della supplementazione della vitamina D nei confronti dell'infezione COVID-19.

Una valutazione degli studi clinici disponibili nella piattaforma "Clinicaltrials.gov" mostra che, dei 282 studi attualmente registrati su COVID-19, solo uno studio osservazionale svolto in Turchia, coinvolge la vitamina D (assieme a idrossiclorochina, vitamina C e zinco)¹⁶ (NCT 04326725).

ULTIME CONSIDERAZIONI

Esistono una serie di evidenze, basate per lo più su studi in vitro oppure su modelli animali, sul ruolo immunomodulatore della vitamina D in diverse condizioni patologiche su base infiammatoria oppure infettiva.

La supplementazione con vitamina D, per contrastare situazioni carenziali allo scopo di ridurre il rischio di malattie respiratorie acute, è stata studiata in diversi studi clinici e una revisione sistematica sembrerebbe supportarne l'efficacia, in particolare nei soggetti carenti.

La supplementazione con vitamina D per ridurre il rischio di COVID-19, al momento, non è adeguatamente supportata da evidenze scientifiche e deve essere considerata un extra-LEA poiché esclusa dai criteri della nota 96.

Sulla base dello studio di Martineau¹⁵ è interessante notare che, un eventuale supplementazione con vitamina D, renderebbe consigliabili assunzioni giornaliere o settimanali di vitamina D, utilizzando, quindi, la formulazione in gocce.

Il documento su vitamina D e coronavirus, divulgato da due professori torinesi è stato commentato molto argutamente sul sito, che consigliamo di consultare. <https://www.open.online/2020/03/27/coronavirus-un-nuovo-studio-dimostra-che-la-vitamina-d-riduce-il-contagio-no/>

In assenza di altri dati, sembrerebbe opportuno consigliare una dieta con alimenti che consentano un adeguato apporto di vitamina D e limitare la supplementazione ai soggetti che presentano i criteri previsti dalla Nota 96.

Riferimenti Bibliografici

1. Giancarlo Isaia e Enzo Medico. Università di Torino. Possibile ruolo preventivo e terapeutico della vitamina D nella gestione della pandemia da COVID.
2. COVID_19 Attenti alle bufale. Ministero della Salute In: <http://www.salute.gov.it>
3. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P: Vitamin D: nutrient hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018, 10, 1656
4. EK Calton, KN Keane, P Newsholme, Y Zhao and MJ Soares: The impact of cholecalciferol supplementation on the systemic inflammatory profile: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* (2017) 71, 931–943.
5. E K. Calton¹, K N. Keane, P Newsholme, M J. Soares. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0141770.
6. Małgorzata Jamka · Małgorzata Wozńiewicz¹ · Jarosław Walkowiak² et al. The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Nutr* (2016) 55:2163–2176.
7. Kinga Polasik, Ewa Piotrowska, Barbara Lipińska et al. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels *Acta Biochimica Polonica* 2017, 64:667-70.
8. Kumutha Gopal, Malathi Thevarajah, Choung Min Ng, Jasmin Raja. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;1–8
9. Sandra Maria Barbalho, Ricardo de Alvares Goulart & Rodrigo Gallhardi, Gasparini (2017): Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI: 10.1080/10408398.2017.1406333
10. AJ. Rodriguez, A Mousa, PR. Ebeling, D Scott, B de Courten. *SCIENTIFIC Reports* (2018) 8:1169 DOI:10.1038/s41598-018-19708-0
11. Neng Chen, Zhongxiao Wan, Shu-Fen Han, Bing-Yan Li, Zeng-Li Zhang, and Li-Qiang Qin. Effect of Vitamin D Supplementation on the Level of Circulating High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2014, 6, 2206-2216; doi:10.3390/nu6062206 (num 26).
12. L Leow, T Simpson, R Cursons. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology* (2011) 16, 611–616
13. Diane J. Berry, Kathryn Hesketh, Chris Power and Elina Hypponen. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition* (2011), 106, 1433–1440.
14. J R. Sabetta, P DePetrillo³, R J. Cipriani. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. *PLoS ONE* 5(6): e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088.
15. AR Martineau, D A Jolliffe, R L Hooper et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
16. Proflaxis Using Hydroxychloroquine Plus Vitamins-Zinc During COVID-19 Pandemia. NCT04326725. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326725?term=NCT04326725&draw=2&rank=1>

SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA

AULSS 9 SCALIGERA – ANNO 2019

Nel 2019, il contributo apportato dai segnalatori del territorio afferente alla AULSS 9 Scaligera è stato di 526 schede di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR), corrispondente ad un tasso di segnalazione di 570/milione di abitanti. Sul totale delle 526 segnalazioni, 345 sono da farmaci (66%), il cui tasso di segnalazione è di 374/milione di abitanti, e 181 sono da vaccini (34%).

Tali valori hanno consentito alla AULSS 9 di raggiungere l'obiettivo assegnato dalla Regione Veneto ai Direttori

Generali delle AULSS che, anche per il 2019, consisteva in un tasso ≥ 500 segnalazioni per milione di abitanti per farmaci e vaccini e in un tasso ≥ 300 segnalazioni per milione di abitanti esclusivamente per i farmaci.

Segnalazione per gravità

Sul totale delle 526 schede di segnalazione pervenute nel 2019, il 79% è stato classificato come non grave (n=415 segnalazioni) ed il 21% come grave (n=111 segnalazioni), la cui distribuzione in funzione del criterio di gravità viene riportata in tabella 1.

Tabella 1: Reazioni avverse gravi

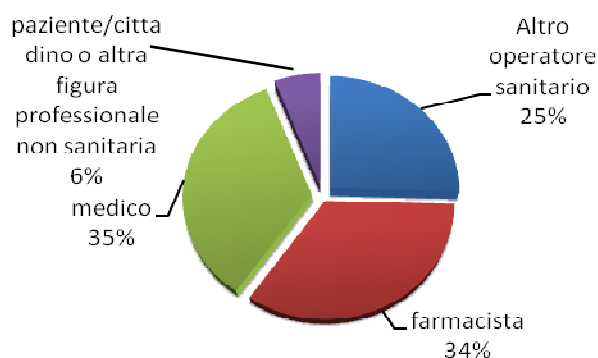
Reazioni avverse gravi	N	%
Altra condizione clinicamente rilevante	48	43%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	44	40%
Pericolo di vita	11	10%
Invalidità grave o permanente	6	5%
Decesso	2	2%
TOTALE	111	

Fonte di segnalazione

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, le categorie professionali che hanno segnalato di più sono rappresentate dal medico (n=181; 35%) e dal farmacista (n=180;

34%), seguite da altro operatore sanitario (n=134; 25%), ed infine dai pazienti/cittadini/altra figura professionale non sanitaria (n=31; 6%).

Figura 1: Distribuzione del totale delle segnalazioni per fonte del segnalatore.



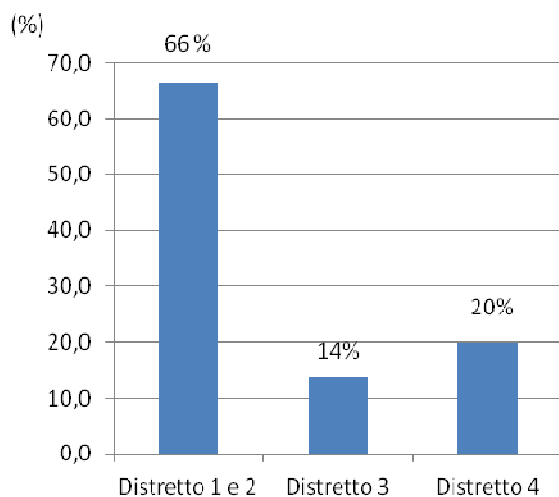
Di seguito viene rappresentata la distribuzione del totale delle segnalazioni suddivise per area di provenienza distrettuale nell'ambito della AULSS 9 (figura 2): distretti 1 e 2 (città di Verona ed est veronese), distretto 3 (pianura veronese), distretto 4 (ovest veronese).

Sul totale delle 526 segnalazioni, la maggior parte (n=349) è pervenuta dai distretti 1 e 2 con una prevalenza di schede da farmaci (n=219) rispetto a quelle da vaccini (n=130). Anche per il distretto 4, su un totale di 105 segnalazioni, è stato rilevato un maggior numero di segnalazioni da farmaci (n=88) rispetto alle schede da vaccini (n=17) mentre per il

distretto 3, su un totale di 72 segnalazioni, il numero di schede da farmaci e da vaccini è stato sostanzialmente simile (38 schede vs 34).

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, mentre le categorie "medico", "altro operatore sanitario" e "paziente/altra figura non sanitaria" sono comunque rappresentate in tutte e tre le aree distrettuali, la figura del "farmacista" non risulta tra i segnalatori del distretto 3 al contrario di quanto rilevato nei distretti 1 e 2 (133 segnalazioni) e nel distretto 4 (47 segnalazioni).

Figura 2: distribuzione del totale delle segnalazioni suddivise per distretto di provenienza



Segnalazione da farmaci

Sul totale di 345 segnalazioni da farmaci, il 78% è stato classificato come non grave (n=269) rispetto al 22% (n=76) delle segnalazioni gravi. La distribuzione delle 76 segnalazioni gravi in funzione del criterio di gravità viene riportata in tabella 2.

Tabella 2: segnalazioni gravi da farmaco

Reazione avversa grave	N	%
Altra condizione clinicamente rilevante	34	45%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	26	34%
Pericolo di vita	10	13%
Invalità grave o permanente	4	5%
Decesso	2	3%
TOTALE	76	

Tra le reazioni avverse da farmaci classificate come gravi, si descrivono brevemente quelle che hanno determinato “decesso”, “invalidità grave o permanente” o “pericolo di vita”.

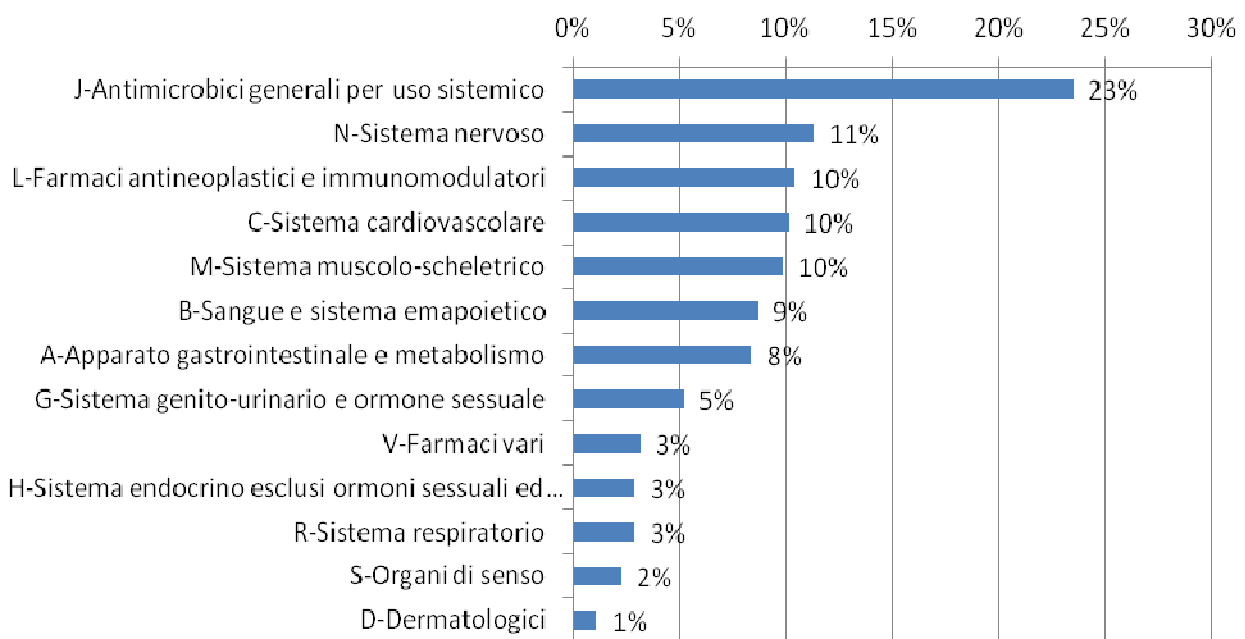
Per quanto riguarda i due casi di “decesso”, il primo ha portato all’exitus di un paziente di 95 anni, ricoverato per un quadro di insufficienza cardiaca, ipossiemia e iniziale polmonite. Dopo due giorni di trattamento con ceftriaxone 2g/die e.v. insorgeva una verosimile reazione allergica da ceftriaxone con comparsa di eritrodermia diffusa ad interessamento congiuntivale ed un quadro di sindrome di Steven-Johnson; nel secondo caso, una paziente di 88 anni, in terapia con rivaroxaban 2,5 mg/die, è deceduta in seguito ad una massiccia emorragia intraperitoneale e conseguente shock emorragico, con presenza di rialzo degli indici epatici e della bilirubina.

Tra le 4 reazioni gravi classificate come “invalidità grave o permanente”, in 2 casi il farmaco sospetto era la levofloxacina: nella prima segnalazione un paziente di 50 anni, in seguito all’assunzione per os di levofloxacina 500 mg/die per il trattamento di nefrolitiasi è andato incontro a ipotensione distale agli arti superiori e inferiori, con possibile neuropatia assonale motoria acuta (Sindrome di Guillain-Barrè); nel secondo caso una paziente di 79 anni, con anamnesi di fibrillazione atriale, ha presentato dolore acuto, persistente e insopportabile al gluteo e al polpaccio in seguito all’assunzione per os di 1000 mg/die di levofloxacina in aggiunta ad una terapia concomitante a base di amoxicillina/acido clavulanico e prednisone per il tratta-

mento di una polmonite; il terzo caso riguarda una paziente di 61 anni che ha manifestato capogiro, stanchezza, cefalea, nausea, prurito, tinnito, distasia e dolore faringeo in seguito all’assunzione di amoxicillina 1g/2 volte/die per la profilassi di una patologia dentaria; il quarto caso è relativo ad un paziente di 83 anni che assumeva apixaban 5 mg/die per il trattamento della fibrillazione atriale, il quale ha manifestato ictus emorragico con prova di funzionalità epatica anormale.

Delle dieci segnalazioni di reazioni gravi con “pericolo di vita”, si rileva che in 5 schede la ADR segnalata è stata shock anafilattico con esito di risoluzione completa, i cui farmaci sospetti erano in 3 casi amoxicillina/acido clavulanico, in un caso naprossene e nell’ultimo caso il mezzo di contrasto iodato iomeprolo. Le rimanenti 5 segnalazioni erano relative a: 1 caso di emorragia e di piastrinopenia, non ancora risolte al momento dell’estrazione dei dati, in seguito ad assunzione di clopidogrel; 1 infarto miocardico acuto anteroseptale in seguito a somministrazione di ocrelizumab ed una perforazione dell’ileo in seguito a trattamento con irinotecan, con risoluzione con postumi in entrambi i casi; 1 caso di sanguinamento anale nel quale il farmaco sospetto era l’edoxaban; 1 segnalazione di reazioni psichiatriche inclusa la tendenza suicida in seguito ad assunzione di cabergolina. Entrambe le ultime due segnalazioni riportavano la risoluzione completa della sintomatologia.

Classi terapeutiche maggiormente segnalate



Per quanto concerne la fonte delle segnalazioni delle reazioni avverse da farmaci, la figura che ha segnalato di più è stata il farmacista (n=175; 51%) seguita dal medico (n=148; 43%), dal paziente/cittadino/altra figura professionale (n=19; 6%) e, infine, da altro operatore sanitario (n=3; 1%)

Il totale delle 345 segnalazioni da farmaci è stato valutato sulla base della classe terapeutica di appartenenza, secondo l'ATC di primo livello dei farmaci sospetti. Le classi terapeutiche maggiormente rappresentate sono state: gli

antimicrobici generali per uso sistemico (n=81; 23%), i farmaci per il sistema nervoso (n=39; 11%) e, in misura molto simile tra loro, i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (n=36; 10%), i farmaci per il sistema cardiovascolare (n=35; 10%) e quelli per il sistema muscolo-scheletrico (n=34; 10%). In figura 3 viene rappresentata la distribuzione completa del totale delle segnalazioni da farmaci in funzione della categoria terapeutica di appartenenza.

Segnalazione da vaccini

Sul totale delle 181 segnalazioni da vaccini, nel 19% delle schede (n=35) le reazioni avverse sono state classificate come gravi, la cui distribuzione in funzione del criterio di gravità viene rappresentata in tabella 3.

Tabella 3: Segnalazioni gravi da vaccino

Reazioni avverse gravi	N	%
Altra condizione clinicamente rilevante	22	63%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	10	28%
Invalidità grave o permanente	2	6%
Pericolo di vita	1	3%
TOTALE	35	

Sul totale delle 35 segnalazioni di reazioni avverse gravi da vaccino, si evidenzia che nel 40% (n=14) il vaccino sospetto è stato il tetravalente contro morbillo/parotite/rosolia/varicella, nel 17% (n=6) il vaccino per il meningococco B e nel 14% (n=5) l'esavalente per difterite/hemophilus influenzae B/pertosse/poliomelite/tetano/epatite B. Tali vaccini sono stati oggetto del 71% del totale delle segnalazioni gravi, il cui criterio di gravità è stato classificato, nella maggior parte dei casi, come "altra condizione clinicamente rilevante", caratterizzata dalla comparsa di iperpiressia ed ingrossamento dei linfonodi. In due casi, la somministrazione del vaccino esavalente ha determinato la condizione di "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione" a causa di iperpiressia, eruzione cutanea, disidratazione, diarrea e inappetenza.

Nel 29% delle rimanenti segnalazioni gravi (n=10), in 3 schede il vaccino sospetto è stato quello pneumococcico, in due casi con "ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" causa di, rispettivamente, neutropenia e sincope, e in un caso con "invalidità grave o permanente" per insorgenza di febbre, pomfi, vomito, dissenteria. In 3 segnalazioni il vaccino contro il rotavirus ha causato l'ospedalizzazione o il prolungamento dell'ospedalizzazione per insorgenza di diarrea e vomito.

Infine, nelle ultime 4 segnalazioni i vaccini sospetti sono stati il trivalente contro difterite/tetano/pertosse con insorgenza, in un paziente di 45 anni, di dispnea, eritema del viso ed eruzione cutanea sul tronco, ADR classificate come gravi per "altra condizione clinicamente rilevante"; il vaccino trivalente contro morbillo/parotite/rosolia somministrato ad un bambino di 20 mesi che ha presentato iperpiressia con convulsioni febbrili, gonfiore delle parotidi e congiuntivite, con risoluzione completa dopo due giorni; il vaccino contro la varicella, con insorgenza di convulsioni febbrili in un bambino di 21 mesi, con risoluzione completa entro alcune ore. Entrambe le ultime due segnalazioni gravi hanno comportato l'ospedalizzazione dei pazienti.

Nella quarta segnalazione, il vaccino coinvolto è stato l'antinfluenzale con insorgenza di poliradicolonevrite ad insorgenza acuta (sindrome di Guillan-Barré), che ha determinato l'ospedalizzazione di un paziente di 57 anni con comorbidità di tipo oncologico in stadio avanzato.

Rispetto alla fonte delle segnalazioni, la figura di altro operatore sanitario (n=131;74%), riferibile prevalentemente al personale in servizio presso le sedi vaccinali dei quattro distretti, è quella che ha segnalato di più, seguita dal medico (n=33; 19%), dal farmacista (n=8; 4%) e infine dal paziente/cittadino/altra figura non sanitaria (n=5; 3%).

BENRALIZUMAB

CODICE ATC: R03DX10: farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie.

FASENRA: 1 siringa preriempita sc 1 mL, 30mg/mL. Prezzo *ex factory*: 2.090,69€

TITOLARE AIC: AstraZeneca S.p.A.

CLASSIFICAZIONE: Classe A. PHT-PT

TIPO DI RICETTA: RRL Vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo)

DATA DELL'AUTORIZZAZIONE EUROPEA: 08/03/2018 **DATA AIC:** 27/04/2018 (in classe CNN). Riclassificazione in classe A: 13/02/2019

INDICAZIONE TERAPEUTICA

Fasenra è indicato come terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione¹.

POSOLOGIA

La dose raccomandata di Benralizumab è di 30 mg somministrati tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane. Fasenra deve essere impiegato per un trattamento a lungo termine e la decisione di proseguire la terapia deve essere presa almeno ogni anno in base alla gravità della malattia, al livello di controllo delle esacerbazioni e alla conta ematica degli eosinofili. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani né nei pazienti con compromissione renale o epatica¹.

La sicurezza e l'efficacia di Fasenra nei bambini di età compresa tra 5 e 18 anni non sono state stabilite. Fasenra viene somministrato tramite iniezione sottocutanea da un operatore sanitario. Fasenra non deve essere usato per il trattamento di esacerbazioni acute di asma¹.

CRITERI DI RIMBORSABILITÀ SECONDO IL PIANO TERAPEUTICO AIFA

Il trattamento con Fasenra è a carico del SSN limitatamente ai pazienti che presentano valore di eosinofili $\geq 300/\mu\text{L}$ in assenza di trattamento steroideo sistemico e che:

hanno avuto nei 12 mesi precedenti almeno due esacerbazioni d'asma trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero nonostante la massima terapia inalatoria.

e/o che hanno ricevuto nell'ultimo anno una terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla massima terapia inalatoria.

Il trattamento con Fasenra nell'asma grave eosinofilo (non controllato o refrattario), deve essere iniziato da specialisti esperti (pneumologo, allergologo, immunologo), a seguito di diagnosi circostanziata, valutazione clinica di gravità e valutazione della risposta a terapia standard.

PER RIASSUMERE

- L'asma è una malattia cronica caratterizzata da sintomi respiratori e dalla comparsa di attacchi acuti, che possono manifestarsi in modo severo; l'asma diventa grave quando non è controllato nonostante un'ottimale aderenza alla terapia e il trattamento dei fattori contribuenti².
- Benralizumab è un anticorpo monoclonale anti-eosinofilo umanizzato che può essere impiegato in pazienti con asma eosinofilo grave, in quanto si lega alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5R α) espresso specificatamente sulla superficie di eosinofili e basofili, provocandone l'apoptosi e riducendo l'infiammazione eosinofila¹.

- Sono stati condotti tre studi randomizzati di fase III principali per valutare l'efficacia e la sicurezza di Benralizumab, effettuati in doppio cieco e multicentrici, che hanno considerato due diversi regimi posologici di Benralizumab 30 mg (Q4W e Q8W) vs placebo; due studi avevano come *endpoint* primario il rapporto del tasso di esacerbazione annuale rispetto a placebo, mentre uno considerava il cambiamento percentuale nella dose di glucocorticoidi orali. Gli *endpoint* secondari comuni ai vari studi erano il cambiamento di FEV₁ pre-broncodilatatore, il cambiamento del punteggio totale dei sintomi dell'asma e il cambiamento dell'eosinofilia nel sangue periferico. Successivamente è stato condotto uno studio a lungo termine, per valutare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco.
- Dagli studi è emersa una riduzione del tasso di esacerbazioni nei gruppi in trattamento con Benralizumab rispetto al placebo, con un rapporto rispetto a placebo di circa 0.5 all'anno, ma il risultato viene ritenuto modesto dal punto di vista clinico³. È stata inoltre evidenziata una riduzione mediana della dose di cortisonici orali del 75% nei gruppi in trattamento con Benralizumab Q4W e Q8W versus il 25% nel gruppo placebo, considerata clinicamente rilevante³.
- Per quanto riguarda gli *endpoint* secondari, in due studi è stato riportato un aumento significativo di FEV₁ pre-broncodilatatore rispetto a placebo, con una differenza media compresa tra circa 100 e 160 mL, considerata clinicamente rilevante³; nel terzo studio il dato non era statisticamente significativo. Due studi non hanno mostrato differenza significativa nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi dell'asma per il regime Q4W, mentre il regime Q8W ha evidenziato una differenza media significativa di 0.25 rispetto a placebo, la cui rilevanza clinica non è nota³. Per quanto riguarda il terzo studio, è stato riportato un miglioramento nel gruppo Q8W, ma la differenza con placebo non era significativa.
- Gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza sono: nasofaringite (circa 16%), peggioramento dell'asma (circa 14%), infezione delle vie aeree superiori (circa 9%), bronchite (circa 8%) e cefalea (circa 7%). Si sono manifestate reazioni di ipersensibilità in una percentuale del 3% in tutti e tre i gruppi e reazioni al sito di iniezione in una percentuale attorno al 2%. Dai dati ottenuti dallo studio a lungo termine non sono emerse differenze rilevanti nella frequenza di questi eventi³.
- L'evento avverso grave riportato più frequentemente è stato il peggioramento dell'asma, manifestatosi in una percentuale attorno al 5% e senza differenza significativa tra i gruppi Benralizumab e il gruppo placebo. Infezioni gravi si sono manifestate con una percentuale attorno al 2% in tutti i gruppi e si sono manifestate reazioni di ipersensibilità gravi in una percentuale inferiore all'1% in ogni gruppo analizzato. Lo studio a lungo termine non ha evidenziato un aumento della frequenza di eventi avversi gravi. Negli studi a breve termine è stato evidenziato uno sviluppo di neoplasie in 5 pazienti (3 nel gruppo Q4W, 1 nel gruppo Q8W e 1 nel gruppo placebo), mentre lo studio a lungo termine ha rilevato neoplasie in 12 pazienti (4 nel gruppo Q4W/Q4W, 4 nel gruppo placebo/Q4W, 4 nel gruppo Q8W/Q8W) di cui una, in un paziente del gruppo Q8W/Q8W, è stata ritenuta essere correlata al trattamento dall'investigatore.

COSTO

La terapia con Benralizumab prevede 8 somministrazioni all'anno (Q8W con le prime tre dosi Q4W), con un costo di circa 16.725 euro/anno (prezzo *ex factory*).

Mepolizumab, anticorpo monoclonale contro IL-5, prevede 13 somministrazioni all'anno (Q4W), con un costo di circa 14.119 euro/anno (prezzo *ex factory*).

Omalizumab, anticorpo monoclonale anti IgE che può essere impiegato nei pazienti che presentano concomitante asma IgE mediata, prevede 24 somministrazioni all'anno (due iniezioni Q4W), con un costo di circa 8.005 euro/anno (prezzo *ex factory*), per un paziente di 70 Kg con IgE sieriche totali >100-200 UI/mL. Dupilumab, anticorpo monoclonale contro IL-4, prevede 25 somministrazioni all'anno (due iniezioni seguite da un'iniezione a settimane alterne), con un costo di circa 32.000 euro/anno (prezzo *ex factory*).

VISTO DAGLI ALTRI

La rimborsabilità di Benralizumab viene suggerita nelle condizioni riportate nella seguente tabella:

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) ⁴	HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) ⁵	THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC) ⁶	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) ⁷	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) ⁸	INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG) ⁹	PIANO TERAPEUTICO AIFA	
Asma grave eosinofilico non controllato con ICS ad alte dosi e LABA						La società non ha fornito dati adeguati per la valutazione del beneficio aggiunto di Benralizumab rispetto ad un'appropriata terapia di confronto; il beneficio aggiunto non è stato quindi dimostrato.	Asma grave eosinofilico non controllato con ICS ad alte dosi
Eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$ e ≥ 2 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti	Eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$ e ≥ 2 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti con trattamento con OCS (≥ 3 giorni)	Eosinofilia $\geq 150/\mu\text{L}$ e ≥ 4 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti con trattamento con OCS	Eosinofilia $\geq 500/\mu\text{L}$	Eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$ <ul style="list-style-type: none"> ≥ 4 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti con trattamento con OCS Oppure <ul style="list-style-type: none"> Trattamento con OCS continuativo nei 6 mesi precedenti 		Eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$ <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti con trattamento con OCS o con ricovero Oppure <ul style="list-style-type: none"> Trattamento con OCS continuativo nei 12 mesi precedenti 	
Oppure							
Eosinofilia $\geq 150/\mu\text{L}$ e trattamento cronico con OCS	Eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$ e OCS per almeno 6 mesi nei 12 mesi precedenti	Eosinofilia $\geq 150/\mu\text{L}$ e trattamento con OCS continuativo nei 6 mesi precedenti	Eosinofilia $< 500/\mu\text{L}$ <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti con trattamento con OCS o aumento della dose di OCS (≥ 3 giorni).Oppure 1 esacerbazione grave che ha richiesto ospedalizzazione, terapia intensiva o ventilazione meccanica 	Eosinofilia $\geq 400/\mu\text{L}$ e ≥ 3 esacerbazioni nei 12 mesi precedenti con trattamento con OCS			

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Fasenna, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx_139598_it.pdf.
2. Linee guida GINA per la diagnosi e il trattamento dell'asma, <http://ginasma.it/traduzione-documenti-gina-2019/>
3. European Public Assessment Reports (EPAR) for Fasenna, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasenna-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review, <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/sf0592-fasenna-request-for-advice.pdf>
5. Haute Autorité De Santé (HAS), https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18032_FASENRA_PIS_INS_Avis2_CT18032.pdf
6. Scottish Medicines Consortium (SMC), Medicines Advice, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4447/benralizumab-fasenna-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf>
7. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenna-asma_EPOC.pdf?x57200
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/chapter/1-Recommendations>
9. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-11-benralizumab-asthma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.8915.html>

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 1 marzo 2020 al 31 maggio 2020

A cura di:

Roberta Zimol. Farmacista ULSS 9 Scaligera

NET nel territorio:

Principio attivo	Specialità/Ditta	Indicazioni
Estratto di allergeni di polline di ambrosia	Ragwizax® Alk-Abello' A/S 30 liofilizzati € 138,93 Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (allergologo, otorino, pneumologo, immunologo)	Trattamento della rinite allergica indotta dal polline di ambrosia in pazienti adulti con o senza congiuntivite, nonostante l'uso di farmaci che alleviano i sintomi. L'allergia all'ambrosia deve essere diagnosticata sulla base della storia clinica e della positività a un test di sensibilizzazione (skin prick test e/o test delle IgE specifiche) al polline di ambrosia (Ambrosia spp)
Lanadelumab	Takhzyro® Shire Italia sc 1 fl 300 mg 2 ml (€ 14.166,00, ex-factory) Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RR Medicinale Orfano In regione Veneto erogabile solamente attraverso la distribuzione diretta	Prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età ≥ 12 anni Secondo il PT AIFA la prescrizione è a carico del SSN per la: Prevenzione di routine nei pazienti di età ≥ 12 anni intolleranti, che presentano controindicazioni o che risultano insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione con danazolo (definibili come soggetti che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese). Il farmaco non deve essere usato per il trattamento di attacchi di HAE acuto. Il PT può essere redatto solo da medici specialisti, esperti della patologia Angioedema Ereditario afferenti ai Centri di Riferimento riconosciuti dalle Regioni
Naldemedina	Rizmoic® Shionogi 28 cpr riv 200 mcg € 84,66 Classe: A Ricetta: RR Nota Aifa 90	Trattamento della costipazione indotta da oppioidi (Opioid-Induced Constipation, OIC) nei pazienti adulti che sono stati trattati in precedenza con un lassativo.

NET in ospedale:

Principio attivo	Specialità/Ditta	Indicazioni
Binimetinib	Mektovi® Pierre Fabre Pharma 84 cpr riv 15 mg (2.160,00 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In associazione con encorafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600
Encorafenib	Braftovi® Pierre Fabre Pharma 28 cps 50 mg 42 cps 75 mg (2.335,21 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In associazione a binimetinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600
Cemiplimab	Libtayo® Sanofi ev 350 mg 1 fl (6.294,94 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa
Dolutegravir/ Lamivudina	Dovato® Viiv Healthcare 30 cpr riv 50 mg + 300 mg (636,62 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)	Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV1), negli adulti e negli adolescenti di età > 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina
Inotersen	Tegsedi® Akcea Therapeutics Ireland sc 4 sir 189 mg/ml 1,5 ml (21.587,80 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, neurologo) Farmaco orfano Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2

Principio attivo	Specialità/Ditta	Indicazioni
Metreleptina	<p>Myalepta® Amryt Pharmaceuticals sc 30 fl 3 mg (17.474,07) sc 30 fl 5,8 mg (34.948,14) sc 30 fl 11,3 mg (69.896,28) ex factory Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (endocrinologo, pediatra)</p> <p>Farmaco orfano Innovazione terapeutica condizionata Scheda di prescrizione cartacea AIFA</p>	<p>In aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti con diagnosi confermata di lipodistrofia generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di lipodistrofia generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età ≥ 2 anni.</p> <p>La seguente indicazione non è rimborsata dal SSN: In aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD): con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari ≥ 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato</p>

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta	Indicazioni
Carmustina	<p>Bicnu® Tillomed Italia ev polv 100 mg + solv 5 ml (€ 2.569,33)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p> <p>In commercio è presente un impianto intralesionale contenente carmustina, ma è indicato solamente per il glioma/glioblastoma</p>	<p>Terapia palliativa come agente singolo o in terapia di combinazione stabilita con altri agenti chemioterapici approvati nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> tumori cerebrali: glioblastoma, medulloblastoma, astrocitoma e tumori cerebrali metastatici; mieloma multiplo: in combinazione con glucocorticoidi, come prednisone; malattia di Hodgkin: come terapia secondaria in combinazione con altri farmaci approvati in pazienti che presentano una recidiva durante il trattamento con la terapia primaria o che non rispondono alla terapia primaria; linfomi non-Hodgkin: come terapia secondaria in combinazione con altri farmaci approvati in pazienti che presentano una recidiva durante il trattamento con la terapia primaria o che non rispondono alla terapia primaria; tumori del tratto gastrointestinale (GI); melanoma maligno se usato in combinazione con altri farmaci antineoplastici.

Principio attivo	Specialità/Ditta	Indicazioni
Gilteritinib	Xospata® Astellas Pharma 84 cpr riv 40 mg (€ 28.344,83) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo)	Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3
Vaccino influenzale (stagione 2020-2021)	Efluelda® Sanofi Pasteur im sc 10 sir 0,7 ml (710,00) A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 60 mcg A/Singapore/INFIMH 16 0019/2016 (H3N2) 60 mcg B/Colorado/6/2017 60 mcg B/Phuket/3073/2013 60 mcg Classe: CNN Ricetta: OSP	Immunizzazione attiva negli adulti di età ≥ 65 anni per la prevenzione della malattia influenzale. L'uso di Efluelda deve essere basato su raccomandazioni ufficiali sulla vaccinazione contro l'influenza

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principio attivo	Specialità/Ditta	prezzo	Indicazioni
ALITRETINOINA Agenti per dermatiti - D11AH04	Alitrecare® Difa Cooper 30 cps 30 mg 30 cps 10 mg Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri e universitari di dermatologia con servizio di dermatologia allergologica	€ 224,24 (ex factory) (-40% rispetto Toctino®)	Trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici. E' più probabile che rispondano al trattamento i pazienti affetti da eczema prevalentemente a carattere ipercheratosico rispetto ai pazienti nei quali l'eczema è prevalentemente a carattere disidrosico
BIMATOPROST Preparati anti-glaucoma e miotici - S01EE03	Bimatoprost Mylan® 1 fl 0,1 mg/ml 3 ml Classe A RR	€ 9,79	Riduzione della pressione intraoculare elevata nel glaucoma cronico ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare negli adulti (come monoterapia o come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti)

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
CINACALCET Sostanze anti-paratiroidee— H05BX01	Cinacalcet Doc [®]	€ 40,19	Indicazioni rimborsate dal SSN: <u>Iperparatiroidismo secondario</u>
	Cinacalcet EG [®]	€ 46,89	Adulti: trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) in pazienti adulti affetti da compromissione renale in stadio terminale (end-stage renal disease ESRD) in terapia dialitica di mantenimento. Cinacalcet può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o steroli della vitamina D.
	28 cpr riv 30 mg	€ 49,79	<u>Carcinoma paratiroideo e iperparatiroidismo primario negli adulti.</u>
	28 cpr riv 60 mg	(-85-93% rispetto Mimpara [®])	Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti adulti con: carcinoma paratiroideo;
	28 cpr riv 90 mg		iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.
	Classe A		Indicazioni non rimborsate dal SSN: Popolazione pediatrica : trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) nei bambini di età ≥ tre anni con malattia renale in fase terminale (ESRD) in terapia dialitica di mantenimento in cui il valore di HPT secondario non è adeguatamente controllato con la terapia standard
	PT PHT		
	RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, endocrinologo, nefrologo, internista, pediatra)		
DUTASTERIDE/ TAMSULOSINA Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna- G04CA52	Dutasteride/ Tamsulosina Pen-sa [®]	€ 22,89 (-30 % rispetto Combodart [®])	Trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB). Riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta (RUA) e di intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi di IPB
	30 cps 0,5 + 0,4 mg		
	Classe C		
	RR		

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
ERLOTINIB Inibitori della proteina chinasi - L01XE03	Erlotinib Mylan® Sandoz® 30 cpr riv 100 mg	€ 1.046,18	Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (NSCLC): <u>Trattamento di prima linea</u> dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR. Trattamento di pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR)-IHC negativi. Indicazioni non rimborsate dal SSN: <u>1) Trattamento di mantenimento</u> (switch maintenance) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia. <u>2) Trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico</u> in associazione con la gemcitabina. Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata
	30 cpr riv 150 mg Classe H RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo)	€ 1.305,20 (ex-factory (-30 % rispetto Tarceva®))	
TACROLIMUS Agenti per dermatiti - D11AH01	Carelimus® Difa Cooper Takrozem® Pierre Fabre unguento 0,1% 10 g unguento 0,1% 30 g A PT PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo, allergologo, pediatra)	€ 9,24 € 27,71 (-30 % rispetto Protopic®)	Adulti e adolescenti di età ≥ 16 anni Trattamento delle riacutizzazioni: Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici. Trattamento di mantenimento: Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave per la prevenzione delle riacutizzazioni e per il prolungamento degli intervalli liberi da esacerbazioni in pazienti con riacutizzazioni molto frequenti (ad es. 4 o più volte l'anno) che abbiano manifestato una risposta iniziale a un trattamento della durata massima di 6 settimane con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve)
NUOVI FORMULAZIONE DI FARMACI EQUIVALENTI			
Principio attivo	Specialità/Ditta	prezzo	Indicazioni
VINORELBINA Citostatici - L01CA04	Vinorelbina Doc® 1 cps 20 mg 1 cps 30 mg Classe A PHT RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, internista, ematologo)	€ 20,14 € 30,22 ex-factory (-52 % rispetto Navelbine®)	Carcinoma polmonare non a piccole cellule; Carcinoma mammario localmente avanzato e metastatico. In regione Veneto erogabile esclusivamente attraverso la distribuzione diretta

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
METOTREXATO Immunosoppressori - L04XA03	Metotrexato Accord Healthcare® 30 cpr 2,5 mg Classe A RNR	€ 4,43 ex-factory	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide attiva negli adulti • Forme gravi di psoriasi volgare, particolarmente del tipo a placche, che non possono essere sufficientemente trattate con la terapia convenzionale e artrite psoriasica attiva negli adulti • Terapia di mantenimento nella leucemia linfoblastica acuta (LLA) negli adulti, adolescenti e bambini dai 3 anni in su
TACROLIMUS Immunosoppressori - L04AD02	Conferoport® 30 cps 0,5 mg RP 30 cps 3 mg RP 30 cps 5 mg RP 60 cps 1 mg RP Equivalenti di Advagraf® Classe A RNR PT PHT Il prezzo è dimezzato rispetto all'originator Advagraf®	€ 23,25 € 139,46 € 232,50 € 93,01	<p>Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti adulti riceventi trapianto allogenico di rene o di fegato.</p> <p>Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori nei pazienti adulti</p>

EQUIVALENTI ALLINEATI AL PREZZO DI RIFERIMENTO

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
AMITRIPTILINA Antidepressivi - N06AA09	Amitriptilina Mylan® ggt 40 mg/ml 20 ml Classe A RR	€ 2,45 Generico allineato al prezzo di riferimento. Per l'altro generico e per la specialità Laroxyl® la differenza è di € 1,12 e € 2,02/conf	<p>Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniacodepressiva; depressione reattiva; depressione mascherata; depressione neurotica; depressione in corso di psicosi schizofreniche; depressioni involutive; depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.</p> <p>Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti;</p> <p>Trattamento del dolore neuropatico periferico dell'adulto</p>

NUOVI BIOSIMILARI

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
TERIPARATIDE Ormoni paratiroidei e analoghi - H05AA02	Movymia® EG 1 cartuccia 28 dosi da 20 mcg 2,4 ml + 1 penna 20 mcg A settembre del 2019 era entrato in commercio questo biosimilare, ma la confezione non conteneva la penna necessaria per la somministrazione (da acquistare solo per l'inizio della terapia)	€ 341,84 (-35 % rispetto Forsteo®)	Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali. Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura
	Terrosa Gedeon Richter Italia® 1 cartuccia 28 dosi da 20 µl 2,4 ml Nella confezione non è presente la penna Classe A PT RR Nota AIFA 79	€ 324,75 (-38 % rispetto Forsteo®)	

RICLASSIFICAZIONE DALLA CLASSE CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	prezzo	Indicazioni
TRIENTINA	Cuprior® GMP Orphan 72 cpr riv 150 mg Classe A PHT RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, pediatra, epatologo, neurologo, neuropsichiatra)	€ 2.381,52 (ex factory)	Trattamento del morbo di Wilson in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina In regione Veneto erogabile solamente attraverso la distribuzione diretta

NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96

Da Gennaio a Maggio 2020

A cura di : Federica Schievenin.

Farmacista. ULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Bendamustina	Trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo o trasformato da forme a basso grado, recidivato/refrattario (≥ 2 linee di terapia), in combinazione con rituximab con o senza citarabina	inserimento	26/01/2020	Determina del pubblicata in G.U. n. 20 del 25/01/2020
Bevacizumab (originatore o biosimilare)	Trattamento della neurofibromatosi di tipo 2 (malattia rara)	inserimento	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020 e Determina del 07/02/2020 pubblicata in G.U. n. 40 del 18/02/2020
Carboplatino + Paclitaxel	Trattamento del carcinoma del timo (malattia rara)	inserimento	04/04/2020	Determina del 24/03/2020 pubblicata in G.U. n. 89 del 03/04/2020
Lopinavir/ Ritonavir, Danuravir/ Cobicistat, Darunavir, Ritonavir	Trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)	inserimento (validità di 3 mesi dall'entrata in vigore della Determina)	18/03/2020	Determina del 17 marzo 2020 pubblicata in G.U. n. 69 del 17/3/2020
Infliximab	Trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad Artrite Idiopatica Giovanile; Trattamento dei pazienti con sarcoidosi severa e/o con localizzazioni potenzialmente fatali che hanno fallito la I e II linea di trattamento (steroidi e agenti citotossici)	inserimento	29/03/2020	Determina del 16/03/2020 pubblicata in G.U. n. 82 del 28/03/2020
Octreotide a lunga durata d'azione	Rallentamento della progressione dell'insufficienza renale associata alla malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CDK di stadio 4 e aumentato rischio di rapida progressione verso l'uremia terminale e terapia dialitica sostitutiva	modifica inserimento (ripubblicazione allegato corretto)	09/01/2020	Determina del 19/12/2019 pubblicata in G.U. n. 5 del 08/01/2020

Peginterferone alfa 2a	Trattamento di emangiomi che per sede e/o dimensione compromettano strutture vitali o determinino complicazioni che mettano in pericolo di vita; trattamento di forme refrattarie della malattia di Behçet; trattamento micosi fungoide; trattamento della trombocitemia essenziale per i pazienti non candidabili ai trattamenti ora disponibili sul mercato; in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV	Inserimento	29/03/2020	Determina del 16/03/2020 pubblicata in G.U. n. 82 del 28/03/2020
Plasminogeno	Trattamento della congiuntivite lignea (malattia rara)	Inserimento	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
PAXG (cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina, gemcitabina)	Trattamento dell'adenocarcinoma del pancreas borderline resecabile, localmente avanzato e metastatico	Inserimento	09/01/2020	Determina del 19/12/2019 pubblicata in G.U. n. 5 del 08/01/2020
Regorafenib	Trattamento del glioblastoma multiforme recidivato (malattia rara)	Inserimento	09/01/2020	Determina del 19/12/2019 pubblicata in G.U. n. 5 del 08/01/2020
Rituximab (originatore o biosimilare)	Trattamento della crioglobulinemia mista HCV-correlata refrattaria alla terapia antivirale, crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche, crioglobulinemia HCV-negativa	modifica inserimento	30/01/2020	Determina del 17/01/2020 pubblicata in G.U. n. 23 del 29/01/2020
Rituximab (originatore o biosimilare)	Trattamento della leucemia linfoblastica acuta (malattia rara)	Inserimento	15/04/2020	Determina del 25/03/2020 pubblicata in G.U. n. 98 del 14/04/2020
Venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina	Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o con età ≥75 anni (malattia rara)	Inserimento	10/03/2020	Determina del 03/02/2020 pubblicata in G.U. n. 61 del 09/03/2020

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Idebenone (Mnesis®)	miocardipatia nei pazienti affetti da atassia di Friedreich	esclusione (mancanza di efficacia)	09/01/2020	Determina del 19/12/2019 pubblicata in G.U. n. 5 del 08/01/2020
Immunoglobuline per uso ev	miastenia gravis	inserimento in allegato 4 (farmaci per il trattamento di patologie neurologiche)	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
Interferone beta 1a	terapia di supporto dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)	inserimento (validità di 3 mesi dall'entrata in vigore della Determina) + esclusione	inserimento 18/03/2020; esclusione 26/03/2020	Determina del 25/03/2020 pubblicata in G.U. n. 98 del 14/04/2020
Docetaxel	trattamento del carcinoma squamoso dell'esofago avanzato	inserimento in allegato 1 (farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto)	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
Gemcitabina	trattamento dei tumori epiteliali del timo	inserimento in allegato 1 (farmaci per il	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
Irinotecan	trattamento di terza linea e oltre dei tumori carcinomi dell'esofago e dello stomaco; trattamento di seconda linea del carcinoma avanzato delle vie biliari; trattamento del carcinoma del pancreas resecato o non resecabile; trattamento dell'adenocarcinoma del colon metastatico in pazienti in progressione dopo precedente terapia con «irinotecan» e/o precedentemente trattati con «irinotecan» senza progressione	inserimento in allegato 1 (farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto)	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
Oxaliplatino	trattamento adiuvante e neoadiuvante del carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea; trattamento del carcinoma del pancreas resecato o non resecabile; trattamento dei tumori delle vie biliari anche non associato a «gemcitabina»; trattamento dei tumori neuroendocrini avanzati	inserimento in allegato 1 (farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto)	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Paclitaxel	in monoterapia, nel trattamento di seconda linea del carcinoma gastrico avanzato; in associazione a ramucirumab, nel trattamento di seconda linea del carcinoma gastrico avanzato; in monoterapia o in combinazione, nel trattamento del tumore del polmone a piccole cellule; trattamento dei tumori epiteliali del timo; trattamento del carcinoma squamoso dell'esofago, dell'adenocarcinoma dell'esofago e del cardias localmente avanzati	inserimento in allegato 1 (farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto)	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
Vinorelbina	trattamento di seconda linea del mesotelioma pleurico maligno pretrattato	inserimento in allegato 1 (farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto)	02/02/2020	Determina del 22/01/2020 pubblicata in G.U. n. 26 del 01/02/2020
Cisteamina cloridrato (Cystaran®) e Cisteamina cloridrato (Cystadrops®)	prevenzione e rimozione dei depositi corneali di cristalli di cistina nella cistinosi nefropatica	esclusione (regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale Cystadrops, a base di cisteamina cloridrato, indicato per il trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da due anni di età affetti da cistinosi)	29/03/2020	Determina del 16/03/2020 pubblicata in G.U. n. 82 del 28/03/2020
Adalimumab	trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad artrite idiopatica giovanile, che abbiano dimostrato intolleranza o resistenza al trattamento con infliximab	escusione (rimborsabilità per Humira per questa indicazione)	29/03/2020	Determina del 16/03/2020 pubblicata in G.U. n. 82 del 28/03/2020
Cisplatino, Oxaliplatino, Mitomicina C, Doxorubicina, Paclitaxel, Docetaxel	somministrati per via intraperitoneale ipertermica intraoperatoria in associazione ad interventi di chirurgia citoreducente, per il trattamento del mesotelioma peritoneale e dello pseudomixoma peritoneale;	inserimento in allegato 1 (farmaci per il trattamento dei tumori solidi nell'adulto)	03/04/2020	Determina del 24/03/2020 pubblicata in G.U. n. 88 del 02/04/2020
Adalimumab (originatore e biosimilare)	L'indicazione relativa ad adalimumab presente nell'allegato P4 deve intendersi riferita ad adalimumab originatore o biosimilare (Amgevita, Halimtoz, Hefiya, Hirymoz, Idacio, Imraldi e Kromea)	specificata in allegato P4 (farmaci con uso consolidato pediatrico per il trattamento di patologie gastrointestinali)	29/04/2020	Determina del 21/04/2020 pubblicata in G.U. n. 109 del 28/04/2020