

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 11981 del 25/07/2018 BOLOGNA

Proposta: DPG/2018/12212 del 20/07/2018

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO GIUGNO 2018 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: LUCA BARBIERI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Luca Barbieri

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001 n.43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n.2416 del 29 dicembre 2008 concernente "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.;
- le deliberazioni di Giunta Regionale n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 del 29 febbraio 2016, n. 622 del 28 aprile 2016, n. 702 del 16 maggio 2016, n. 1107 del 11 luglio 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016, n. 3 dell'11 gennaio 2017, n. 121 del 6 febbraio 2017, n. 468 del 10 aprile 2017 e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017 relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017, le deliberazioni di Giunta regionale n. 93 del 29 gennaio 2018 e n. 1059 del 3 luglio 2018;
- le determinazioni dirigenziali n. 9898 del 26.06.2018 ad oggetto "Rinnovo degli incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare" e n.10927 del 10/07/2018 "Conferimento di incarico di Responsabile del Servizio Assistenza territoriale";
- il D.Lgs. n.33/2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.;

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della Commissione;
- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";

Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Richiamata la Determinazione del Direttore Generale cura della persona, salute e welfare n. 4187 del 28/03/2018 "Nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020";

Dato atto:

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n°9757 del 22/06/2018, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 03 maggio 2018;
- che il 07 giugno 2018 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si

provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Luca Barbieri

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 07 GIUGNO 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

AGGIORNAMENTO DOC PTR N.182 "DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO SUL RUOLO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) NELLA PREVENZIONE DEL CARDIOEMBOLISMO NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE" E DOC PTR N. 303 "I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) NEL TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF viene informata che per apixaban, con decorrenza dal 01/06/2018, la ditta ha rinunciato alla proroga dell'opzione payback 5% per cui il secondo 5% di sconto sarà corrisposto al momento dell'acquisto. Di conseguenza vengono aggiornati il Doc PTR n.182* "Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare" e il Doc PTR n.303* "Scheda di valutazione: I nuovi anticoagulanti orali (NAO) nel trattamento del tromboembolismo venoso e nella prevenzione delle recidive".

INCLUSIONE DEL DOC PTR N.312 "DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA VALUTAZIONE DA PARTE DELLA COMMISSIONE REGIONALE GH DELLE RICHIESTE DI TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA"

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.118 "MODULI REGIONALI DI RICHIESTA PER IL TRATTAMENTO CON SOMATROPINA (NOTA AIFA 39)"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva i criteri per la valutazione ed autorizzazione delle richieste di trattamento off label con GH secondo quanto previsto dalla Nota AIFA 39, riportati nel Doc PTR n.312* "Documento di indirizzo per la valutazione da parte della Commissione Regionale GH delle richieste di trattamento con ormone della crescita" e l'aggiornamento del modulo per la prescrizione, Doc PTR n.118* "Moduli regionali di richiesta per il trattamento con somatotropina (Nota AIFA 39), elaborati da parte della Commissione Regionale GH.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Nel corso dell'anno 2017, la precedente Commissione Regionale Ormone della Crescita (GH) (integrata nell'attuale composizione solo per i collocamenti a riposo) aveva preso in considerazione il documento contenuto nel Rapporto ISTISAN 15/31 dal titolo "A supporto delle attività delle Commissioni Regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto." prodotto dal Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita, un gruppo di Esperti delle Società scientifiche e dal Registro GH Piemonte. Il documento in particolare riportava le evidenze scientifiche disponibili per le condizioni cliniche più frequenti per cui si richiede l'autorizzazione al trattamento con GH da parte dalle Commissioni, in quanto patologie non previste nella nota AIFA 39 e nelle indicazioni registrate (uso off label). Le valutazioni riportate nel documento congiunto sono state integrate con quelle della Commissione GH della Regione Emilia-Romagna. Per le condizioni cliniche più frequenti nell'attività di valutazione della Commissione GH sono stati quindi definiti: le caratteristiche specifiche, i criteri di eleggibilità, i criteri per la prosecuzione del trattamento, la dose e i monitoraggi consigliati. Di conseguenza è stato aggiornato anche il modulo regionale di richiesta per il trattamento con Somatotropina, integrandolo con alcuni ulteriori parametri utili per la valutazione dei casi.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.229 "NUOVI ANTIVIRALI DIRETTI NELLA TERAPIA DELL'EPATITE C CRONICA", REALIZZATO DAL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE REGIONALE SUI FARMACI PER LA CURA DELL'EPATITE C.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento di maggio del Documento PTR n. 229* "Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine", elaborato dal Gruppo multidisciplinare regionale sui farmaci per l'epatite C cronica.

In particolare sono state aggiornate:

- la Tabella 1 "Schemi terapeutici che comprendono i farmaci rimborsati in Italia al 31/05/2018 attraverso il fondo dei farmaci innovativi non oncologici", al fine di recepire le raccomandazioni rispetto ai

regimi terapeutici dell'aggiornamento 2018 delle Linee Guida EASL. Le LG prevedono per tutti i genotipi ed indipendentemente dalla presenza di cirrosi, l'utilizzo di schemi interferon e ribavirina free. Solo per i pazienti con infezione da genotipo 3 e cirrosi compensata o con cirrosi scompensata, qualunque genotipo, il Gruppo di Lavoro ha concordato di prevedere ancora lo schema raccomandato dalle LG EASL 2016 in quanto in Italia quello indicato nell'aggiornamento 2018 (SOF/VEL/VOX) è attualmente rimborsato SSN solo per i ritrattamenti.

- la Tabella 2 "Stima del costo (comprensivo di IVA) dei trattamenti con i DAA rimborsati dal SSN attraverso il fondo dei farmaci innovativi non oncologici", considera i costi applicati al 31 maggio 2018 per i DAA ancora presenti nel fondo innovativi non oncologici, dell'uscita dal fondo stesso di Viekirax® ed Exviera® e della disponibilità in commercio di Vosevi®.

- la Tabella 3 "Classe di rimborsabilità e costo (comprensivo di IVA) degli schemi terapeutici contenenti i farmaci usciti dal fondo degli innovativi non oncologici" che attualmente riporta il costo di un trattamento con sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, calcolato al netto del payback in quanto il prezzo effettivo di cessione SSN, non è ancora noto e lo sconto praticato da Gilead rimane confidenziale nonostante la riclassificazione dei farmaci in fascia C; il costo di un trattamento con Viekirax® ed Exviera® usciti dal fondo a maggio 2018 ma ancora rimborsabili SSN.

Inoltre, nel capitolo "I DAA disponibili in Italia" sono descritte le condizioni negoziali e di fornitura di sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) per la estensione di indicazione nel trattamento dei pazienti adolescenti a partire dai 12 anni con infezione da HCV. Secondo quanto concordato da Gilead con AIFA, un intero trattamento di 12 settimane viene fornito direttamente dalla Ditta al prezzo simbolico di 1 euro alle Aziende Sanitarie che ne fanno richiesta. Le richieste, svincolate dal registro web AIFA, devono originare dalla prescrizione dei Centri individuati dalla Agenzia del Farmaco (per la nostra Regione sono le AOU di Bologna, Ferrara e Parma) e devono contenere un codice identificativo del paziente e l'anno di nascita. Per la nostra regione si è concordato nell'ambito del Gruppo di Lavoro regionale che i prescrittori dovranno comunque compilare il PT regionale su piattaforma SOLE ed il codice univoco del piano terapeutico informatizzato verrà utilizzato come codice identificativo nella richiesta di fornitura.

L01XC02 RITUXIMAB BIOSIMILARE (RIXATHON®) – ev, H OSP

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento del biosimilare del rituximab, Rixathon®, in PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Rixathon® è il secondo biosimilare di rituximab in formulazione endovenosa, approvato con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC).

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico che lega il CD20, espresso principalmente sulla superficie dei linfociti B (cellule B) in pazienti normali o con patologie neoplastiche. L'autorizzazione EMA, come per ogni prodotto biosimilare, è avvenuta dopo un esercizio di comparabilità per la valutazione della qualità, efficacia e sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti (Guideline on similar biological medicinal products" (CHMP/437/04. 30 Ottobre 2005); EMEA/CHMP/BWP/247713/2012; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2014) e in accordo alle linee guida specifiche sugli anticorpi monoclonali, attraverso l'esercizio di comparabilità.

Le indicazioni registrate della specialità medicinale Rixathon® sono: Linfoma non-Hodgkin (LNH); Leucemia linfatica cronica (LLC); Artrite reumatoide; Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica.

L'esercizio di comparabilità richiesto da EMA rispetto sia all'originator disponibile in Europa (Mabthera®) sia all'originator disponibile in USA (Rituxan®) ha portato i risultati di seguito descritti.

Riguardo agli aspetti di qualità, è stata testata la biosimilarità del Rixathon® rispetto al Mabthera® o al Rituxan® in relazione alla qualità strutturale della molecola e alla funzionalità biologica, valutazioni dell'attività di legame Anticorpo (Fc)- recettori (rFC) dei Linfociti B che attivano i meccanismi di lisi cellulare (apoptosi, citotossicità mediata da anticorpo-ADCC e da complemento-CDC), (1° step dell'esercizio di comparabilità).

Riguardo alle valutazioni di efficacia e sicurezza non cliniche, i risultati di farmacocinetica e farmacodinamica hanno mostrato che i parametri studiati si sono attestati nei range di equivalenza predefiniti.

In particolare, per la farmacodinamica sono stati condotti studi di confronto tra il biosimilare e l'originator, in vitro su linfociti B, derivanti da sangue umano, con l'obiettivo di valutare la capacità di deplezione delle cellule B, la capacità di indurre apoptosi e quella di mediare meccanismi di citotossicità cellulare tramite cellule effettrici, NK e macrofagi (ADCC e ADCP). Sono stati condotti anche studi di confronto, in vivo, su animali sani

(scimmie) per valutare l' AUEC, Area sotto la curva tempo-effetto, sui Linfociti B CD20+, e studi su modelli tumorali di topi xenotraplantati (topi con linfoma a cell. mantellari, Linfoma di Burkitt) al fine di osservarne la sopravvivenza. Tutti gli studi hanno dimostrato la sovrapposibilità dei parametri di PD fra i due prodotti in studio. Per quanto riguarda la farmacocinetica non clinica sono stati condotti studi di confronto su animali sani (scimmie) sia dopo una singola somministrazione (5 mg/kg) sia dopo somministrazione settimanale di rituximab biosimilare e originator (20 mg/kg e 100 mg/kg) per 14 giorni; tali studi hanno dimostrato la sovrapposibilità fra i due prodotti in termini di Tmax, Cmax e AUC con risultati all'interno dei range di equivalenza predefiniti, (2° step dell'esercizio di comparabilità).

Per quanto riguarda la comparabilità clinica (3° step dell'esercizio di comparabilità), sono stati eseguiti 2 RCT di fase III, uno in pazienti con linfoma follicolare (GP13-301) e uno in pazienti con artrite reumatoide (GP13-201), entrambi con l'obiettivo di valutare sicurezza, efficacia, PK e PD di rituximab biosimilare vs originator. Altri 3 studi di fase I (2 nell'AR e 1 nel NHL) di supporto hanno valutato parametri di sicurezza e PK di rituximab biosimilare.

Lo studio di fase III, GP13-301, randomizzato, in doppio cieco, è uno studio di equivalenza (margini di equivalenza fissato a priori del $\pm 12\%$) condotto in pazienti con linfoma follicolare in stadio avanzato con l'obiettivo principale di valutare l'efficacia (Overall response rate) di Rixathon® rispetto a Mabthera®. Erano previste valutazioni secondarie su altri esiti di efficacia, su esiti di sicurezza e di farmacocinetica. Sono stati inclusi i pazienti con linfoma follicolare avanzato di grado 1-3a (secondo classificazione WHO2008) non precedentemente trattato, con almeno una lesione misurabile, CD20+, stadio Ann Arbor III o IV, ECOG PS: 0-2, adeguata funzionalità midollare, epatica e renale.

I 624 pazienti sono stati randomizzati a ricevere (1:1), nella fase di combinazione, Rituximab biosimilare (Rixathon®) [375 mg/m² al gg 1 del ciclo di 21 gg] in associazione a CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone) per 8 cicli, seguito da rituximab in mantenimento (1 volta/2-3 mesi per 2 anni) oppure Rituximab (MabThera®) [375mg/m² al gg 1 del ciclo di 21 gg] in associazione a CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone) per 8 cicli, seguito da rituximab in mantenimento (1 volta/2-3 mesi per 2 anni). La randomizzazione era stratificata per categoria di rischio FLIPI (0-2 vs 3-5), Regione geografica (Asia, America latina, Europa), Partecipazione alla coorte di raccolta dati di PK.

Lo studio ha dimostrato l'equivalenza tra i due prodotti in termini di Overall response rate (ORR), misurata alla fine del periodo di combinazione, con una proporzione di pazienti in risposta (completa o parziale, CR o PR) di 87,1% e 87,5% rispettivamente nei due gruppi (Rixathon® e Mabthera®) con una risk difference per ORR Rixathon vs Mabthera di -0,40% [95%CI: -5,94%; 5,14%] calcolata sulla popolazione per protocollo e confermata in quella Intention to treat. Le mediane di Overall Survival e di Progression Free Survival, ad un follow-up mediano di 23 mesi, non sono state raggiunte in entrambi i bracci di trattamento; fra le proporzioni di pazienti liberi da eventi (sia per PFS che OS), riportate solo a scopo descrittivo, non si sono osservate differenze statisticamente significative.

Per quanto riguarda le valutazioni di PK, i valori di AUC (parametro misurato per i giorni 0-21 e per i giorni dal primo monitoraggio all'ultima osservazione) e Cmax (alla prima infusione del giorno 1 del ciclo 4 e 8) sono risultati paragonabili fra i due gruppi di trattamento, con un rapporto fra le medie geometriche della Cmax = 1 (90%CI: 0,925-1,090) quindi nel rispetto dell'intervallo prestabilito per la bioequivalenza che per tutti i farmaci è 80%-125%. La valutazione di farmacodinamica prevedeva il confronto fra i due prodotti in studio della AUEC (Area sotto la curva tempo effetto), nei gg 0-21, dei Linfociti B (CD19+) per stimare la deplezione dei linfociti B [EMA considera il biomarcatore di attività, esploratorio, di rituximab (biosimilare/originator): deplezione dei linfociti B CD19+ come un esito surrogato della deplezione dei linfociti B CD20+]. Le AUEC del conteggio dei Linfociti B CD19+ sono risultate paragonabili tra i due gruppi di trattamento, con un rapporto tra le medie geometriche di 0,94 (90%CI: 0,84-1,04) a conferma della biosimilarità per l'attività farmacodinamica.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli studi clinici di Rixathon® vs Mabthera® hanno mostrato eventi avversi paragonabili in termini di frequenza fra i due bracci di trattamento e rispetto alla tipologia di eventi avversi in linea con quelli già osservati per il prodotto di riferimento studiato nei pazienti con artrite reumatoide e con linfoma Non Hodgkin (principalmente neutropenia, infezioni, reazioni correlate all'infusione).

Lo studio di fase III (GP13-201) è stato condotto in 312 pazienti con AR attiva, refrattari o intolleranti a cDMARDs e da uno fino ad almeno 3 antagonisti TNF alfa, sieropositivi al fattore reumatoide e/o anticorpi anti-CCP, in terapia stabile con MTX (circa 15 mg/die). Si tratta di un RCT in doppio cieco con l'obiettivo primario di valutare la bioequivalenza farmacocinetica tra il biosimilare e il rituximab sia quello in commercio in Europa

RTX-EU che in USA RTX-US (era previsto anche il confronto tra i due originator tra loro) e come obiettivo secondario, la valutazione della non inferiorità tra biosimilare e rituximab originator RTX in termini di efficacia e sicurezza.

Nel dettaglio, l'esito primario (misurato alla 24 sett): era valutato in termini di bioequivalenza di AUC (0-inf).

Gli esiti secondari principali invece erano:

- PK: Cmax prima infus ($\mu\text{g}/\text{mL}$);
- PD: AUEC (0-14d) [conteggio delle cellule B CD19+ al baseline e alla seconda infusione]
- Efficacia: variazione media del DAS 28 score dal baseline alla 24 sett, margine di non inferiorità - 0,6, punteggio ACR, Indice CDAI, SDAI e il questionario HAQ-DI
- sicurezza, immunogenicità.

I pazienti eleggibili ricevevano 1000 mg di infusione endovenosa di GP2013, RTX-EU o RTX-US il giorno 1 e 15 dello studio. Nella parte 1 dello studio i pazienti erano randomizzati (1:1) a ricevere: GP2013 (N=133 di cui 86 pz in parte 1) o RTX-EU (N=87) e in parte 2 a ricevere: GP2013 (N=133 di cui 47 pz in parte 2) o RTX-US (N=92) (rapporto 1:2).

Gli intervalli di confidenza 90% del rapporto delle medie geometriche degli AUC erano all'interno dell'intervallo dei limiti di bioequivalenza stabiliti (80-125%) per tutti e tre i confronti. E' stata inoltre dimostrata l'equivalenza farmacodinamica in termini di deplezione delle cellule B in tutti e tre i confronti, efficacia, sicurezza e i profili di immunogenicità sono risultati simili tra GP2013 e RTX.

I risultati, rispetto all'immunogenicità del rituximab, derivanti principalmente dagli studi condotti in pazienti con artrite reumatoide (i pazienti con linfoma, sono considerati da EMA campione non sensibile a causa dello stato di immunodepressione legato alla loro patologia di base), hanno mostrato che gli anticorpi antifarmaco (ADA) non impattano sulla PD, sull'efficacia e sulla sicurezza nella maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi; si tratta di anticorpi non neutralizzanti senza alcun significato clinico e perlopiù transitori.

L'EMA conclude che la biosimilarità in termini di efficacia clinica, PK/PD e sicurezza fra le due specialità medicinali è stata dimostrata nei pazienti con:

- artrite reumatoide;
- linfoma follicolare avanzato, rispetto al quale aggiunge che, dato il meccanismo d'azione condiviso per le patologie oncoematologiche, l'indicazione di Rixathon® per linfoma follicolare può essere estesa al NHL e alla LLC.

L01XC32 ATEZOLIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con atezolizumab, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Epidermal growth factor receptor, EGFR) o con tumori positivi per la chinasi del linfoma anaplastico (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare."

AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI ELABORATE SUL TUMORE DEL POLMONE (NSCLC) AVANZATO, WILD TYPE, IN SECONDA LINEA DI TERAPIA, ELABORATE DAL GREFO

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR il farmaco atezolizumab e approva le raccomandazioni sui farmaci nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, wild type, in seconda linea di terapia, di seguito riportate. Le raccomandazioni relative a nivolumab e pembrolizumab in seconda linea di terapia sostituiscono quelle precedentemente formulate.

Trattamento: nivolumab

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, wild type, in seconda linea di terapia **nivolumab potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)"

Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di **evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

Trattamento: pembrolizumab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, con percentuali di **PD-L1 >1%**, **pembrolizumab**, in seconda linea di terapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di **evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

Trattamento: atezolizumab**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, wild type, in seconda linea di terapia **atezolizumab potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione: positiva debole formulata sulla base di **evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

L04AA32 APREMILAST - os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista internista, reumatologo, dermatologo), PT AIFA, PHT
NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “ è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR l'estensione di indicazione di apremilast nella psoriasi e approva la raccomandazione elaborata dal Gruppo di Lavoro sul posto in terapia di apremilast nell'ambito dell'aggiornamento del documento regionale sul trattamento della psoriasi cronica a placche.

Raccomandazione: Qual è il posto in terapia di apremilast?

Quali i dati di sicurezza?

“In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro è concorde nel definire per apremilast il seguente posto in terapia:

- *pazienti adulti con psoriasi a placche moderata-grave che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano risposto in modo inadeguato o siano risultati intolleranti ad almeno una terapia sistemica (ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A) e nei quali l'uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia controindicato o non tollerato.*

Non esistono studi clinici con casistiche adeguate per valutare l'efficacia di apremilast, nè in monoterapia nè in associazione con cDMARDs o bDMARDs, quando precedenti trattamenti con farmaci biologici siano stati sospesi per inefficacia clinica.”

In attesa della implementazione sulla Piattaforma SOLE del Piano terapeutico informatizzato, la prescrizione di apremilast da parte dei Centri di dermatologia autorizzati della Regione Emilia-Romagna deve avvenire attraverso la Scheda di prescrizione cartacea AIFA.

L04AB04 ADALIMUMAB - sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, gastroenterologo, dermatologo, internista, pediatra, oftalmologo). **INNOVATIVITA' CONDIZIONATA** per la indicazione nel trattamento dell'uveite non infettiva.

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce l'estensione dell'indicazione di adalimumab e la inserisce in PTR al fine di ottemperare agli obblighi normativi derivanti dall'attribuzione al farmaco della innovatività condizionata, in attesa di definirne il posto in terapia in tale ambito clinico. Decide inoltre di limitarne la prescrizione ai Centri di oculistica con esperienza nel trattamento delle uveiti.

N05AE04 ZIPRASIDONE - os, A RR PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICHE: "è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti. Ziprasidone è indicato per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stata stabilita).

N05AE05 LURASIDONE - os, A RR PHT

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, considerate in modo dettagliato le prove di efficacia e soprattutto i dati di sicurezza disponibili per lurasidone e ziprasidone, con particolare riferimento al prolungamento del QTc, decide di inserire entrambi i farmaci in PTR per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha preso in esame nella riunione di aprile il lurasidone e, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per questo farmaco ha deciso di:

- completarne la valutazione nella prima riunione utile, analizzandone in particolare il profilo di efficacia e sicurezza rispetto a ziprasidone, che presenta analoghe indicazioni terapeutiche oltre ad essere chimicamente correlato;
- esprimere contestualmente un parere relativo all'inserimento in PTR di quest'ultimo, attualmente non presente nel Prontuario Terapeutico Regionale

Si tratta, infatti, degli unici due antipsicotici orali di 2° generazione con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti che la CRF non aveva ancora valutato.

Entrambi i farmaci appartengono alla classe ATC N05AE – Derivati dell'indolo e sono disponibili unicamente per la somministrazione orale.

Ziprasidone è stato registrato mediante procedura di mutuo riconoscimento ed è stato commercializzato per la prima volta nel nostro paese nel 2009. Si tratta attualmente di un farmaco a brevetto scaduto per cui è disponibile in commercio il solo farmaco equivalente (Ziprasidone Sandoz) essendo la specialità medicinale (Zeldox®) non più commercializzata in Italia dal 2016.

Lurasidone prevede la monosomministrazione giornaliera mentre ziprasidone prevede la bisomministrazione giornaliera.

Due revisioni sistematiche recenti hanno valutato l'efficacia e sicurezza relativa a tutti i farmaci antipsicotici nel trattamento della schizofrenia [Leucht S et al. 2013 e AHRQ 2017].

Sulla base delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili si può affermare che:

- non emergono differenze di rilevanza clinica in termini di efficacia (controllo dei sintomi e delle ricadute) tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina che si associa tuttavia ad eventi avversi ematologici rilevanti che ne limitano l'impiego nella pratica clinica ai pazienti che non rispondono alle altre opzioni disponibili;
- tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili perlopiù alla scarsa compliance che i pazienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi;
- i diversi principi attivi attualmente disponibili presentano un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (in termini di aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia) e cardiovascolari;

pertanto, nella valutazione di ziprasidone e lurasidone ci si è focalizzati sulle analogie/differenze per quanto riguarda il profilo di eventi avversi.

Lurasidone non sembra presentare differenze statisticamente significative rispetto allo ziprasidone nel tasso di interruzioni per eventi avversi (network metanalisi, RS AHRQ 2017), ed entrambi i farmaci sembrano avere un effetto metabolico sostanzialmente neutro, sia per quanto riguarda i livelli dei lipidi che sulla glicemia. Inoltre, per entrambi i farmaci è riportato un effetto sostanzialmente neutro anche sul peso [Leucht S et al. 2013; Dossier EMA Latuda® (lurasidone); Dossier FDA Gedeon® (ziprasidone)].

Rispetto agli eventi avversi (EA) cardiovascolari, negli studi registrativi di ziprasidone si è osservato un prolungamento del tratto QTc, mentre tale EA non si è osservato negli studi registrativi di lurasidone.

Il Dossier registrativo FDA (del 2001) riporta che tale effetto sembra essere dose dipendente e che alla dose massima registrata (80 mg BID) ziprasidone ha comportato un aumento medio del QTc rispetto al placebo di 10 msec. Nello 0,06% (2/2988) dei pazienti con ziprasidone e nello 0,23% (1/440) dei pazienti con placebo il QTc ha superato i 500 msec; si trattava, tuttavia, in tutti i casi di pazienti che presentavano al baseline un QTc > 390 msec. A scopo precauzionale, pertanto, la scheda tecnica del farmaco riporta, tra le controindicazioni, il prolungamento accertato dell'intervallo QT, quali la sindrome congenita del QT lungo, una storia recente di infarto acuto del miocardio o la presenza di scompenso cardiaco, di aritmie trattate con antiaritmici di classe IA e III o il trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo Q e, tra le Avvertenze, che “prima di iniziare il trattamento in pazienti con malattie cardiache stabili si raccomanda di effettuare un controllo ECG”.

La Ditta titolare AIC ha successivamente presentato a FDA e alla Swedish Medical Products Agency come debito informativo i risultati dello studio ZODIAC [Strom BL et al. Am J Psychiatry 2011]. Si tratta di uno studio randomizzato naturalistico in aperto di grandi dimensioni, condotto su pazienti adulti (arruolati 18.239 di cui valutati 18.154) con diagnosi di schizofrenia, trattati in regime di ricovero o ambulatorialmente con ziprasidone oppure olanzapina (randomizzazione 1:1) e durato un anno.

L'obiettivo dello studio era di valutare gli effetti sulla mortalità non suicidaria di ziprasidone vs olanzapina. L'esito primario era rappresentato dalla mortalità non suicidaria; tra gli esiti secondari sono state valutate: la frequenza di morti improvvise, suicidarie; la mortalità cardiovascolare e complessiva; le ospedalizzazioni e le ospedalizzazioni per aritmia (includendo le aritmie diagnosticate durante il ricovero per altra causa), la frequenza di IMA e le interruzioni del trattamento.

Principali risultati dello studio ZODIAC:

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra ziprasidone e olanzapina per quanto riguarda:

- **mortalità complessiva non suicidaria (esito 1°):** sono deceduti per cause diverse dal suicidio l'1,13% dei pazienti nel braccio ziprasidone e l'1,12% dei pazienti nel braccio olanzapina, RR 1,02, 95% CI 0,76–1,39;
- **mortalità CV (esito 2°):** sono deceduti per cause cardiovascolari lo 0,03% dei pazienti nel braccio ziprasidone e lo 0,09% dei pazienti nel braccio olanzapina, RR 0,38, 95% CI 0,10–1,41;
- **ricoveri per IMA (esito 2°):** 0,14% dei pazienti nel braccio ziprasidone e 0,12% dei pazienti nel braccio olanzapina, RR 1,18, 95% CI 0,53–2,64;
- **ricoveri per aritmia/aritmia osservata durante il ricovero (esito 2°):** 0,08% (7/9.077) dei pazienti nel braccio ziprasidone e 0,04% (4/9.077) nel braccio olanzapina, RR 1,75, 95% CI 0,51–5,98.

L'Endpoint Committee dello studio (in cieco rispetto alla attribuzione dei pazienti al braccio di trattamento) ha valutato la documentazione relativa ai pazienti per l'attribuzione dell'esito “aritmia”. Non sono stati rilevati casi di torsione di punta o aritmia ventricolare.

Per 9/11 pazienti l'“aritmia” non era stata causa primaria di ospedalizzazione ma è stata riscontrata durante le indagini di routine condotte durante il ricovero dovuto ad altre cause: psichiatriche (1 paziente) e altre motivazioni mediche (7 pazienti); non erano disponibili adeguate informazioni sulla motivazione del ricovero per 1 paziente.

Sono, invece, state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda:

- **tasso di ospedalizzazioni complessive (esito 2°):** 15,09% dei pazienti nel braccio ziprasidone e 10,87% nel braccio olanzapina, RR 1,39, 95% CI 1,29–1,50. Tale differenza dipende principalmente dalla differenza tra i bracci nelle ospedalizzazioni per cause psichiatriche: 11,1% dei pazienti nel braccio ziprasidone e 7,5% nel braccio olanzapina, RR 1,48, 95% CI 1,35–1,62;
- **frequenza di interruzioni del trattamento (esito 2°):** a 12 mesi erano in trattamento il 52,7% dei pazienti nel braccio ziprasidone ed il 61,5% nel braccio olanzapina (riportato solo il valore di $p < 0,001$).

Non sono state rilevate note informative importanti relative alla comparsa di aritmie con l'uso di ziprasidone durante il periodo di commercializzazione del farmaco.

La CRF ha osservato pertanto che pur essendo riconosciuto per ziprasidone un effetto di prolungamento del tratto QTc, questo sembra non tradursi in un aumento del rischio di aritmie di rilevanza clinica e che quindi anche in considerazione della necessità clinica di avere a disposizione più di un farmaco nell'ambito della stessa classe, decide di inserire sia ziprasidone che lurasidone nel PTR, per le indicazioni registrate.

I documenti PTR n.118, n.182*, n.229*, n.303*, n.312*, sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*