

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 150 del 08/01/2019 BOLOGNA

Proposta: DPG/2019/204 del 08/01/2019

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO NOVEMBRE 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.ii.;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 2416 del 29 dicembre 2008 relativa agli "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., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 468 del 10 aprile 2017 relativa al "Sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";
- le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 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 deliberazione di Giunta regionale n. 468/2017;
- le deliberazioni della 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. 1681 del 17 ottobre 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016, n. 3 dell'11 gennaio 2017 n. 1059 del 3 luglio 2018 relative all'organizzazione dell'Ente Regione e alle competenze delle Direzioni Generali e dei dirigenti;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- 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;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 93 del 29 gennaio 2018 di "Approvazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione. Aggiornamento 2018-2020";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 931 del 18 giugno 2018 di "Approvazione del catalogo dei processi amministrativi a rischio corruzione. Modifica integrativa del piano triennale di prevenzione della corruzione 2018-2020 della Giunta Regionale";

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. 19842 del 28/11/2018, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 18 ottobre 2018;
- che il 22 novembre 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 duecentocinquantaquattro 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 duecentocinquantatre 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 22 NOVEMBRE 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

J05AX18 LETERMOVIR –os, A PHT RRL su centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, ematologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento di letermovir in PTR per l'uso nella “profilassi della riattivazione della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)”. Per tale indicazione, AIFA ha riconosciuto l'innovatività piena al farmaco, sulla base di un bisogno terapeutico considerato moderato, un valore terapeutico aggiunto importante e una qualità delle prove alta.

La prescrizione da parte dei Centri regionali che effettuano trapianti allogenici di staminali ematopoietiche dovrà avvenire attraverso il registro AIFA web based.

L01BC52 FLUOROURACILE + ACIDO SALICILICO – loc, A/95 RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti dermatologo.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento topico di cheratosi attiniche ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse (grado I/II) in pazienti adulti immunocompetenti.

L'intensità dei gradi I/II si basa sulla scala a 4 punti di Olsen et al. (1991).”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce l'aggiornamento della Nota AIFA 95 (GU n. 223 del 25 settembre 2018) ed inserisce in PTR la associazione di 5-fluorouracile/acido salicilico in soluzione cutanea per le indicazioni rimborsate sulla base della Nota, ovvero per il trattamento delle lesioni di cheratosi attinica di grado I/II localizzate al viso o cuoio capelluto calvo.

Conferma, analogamente a quanto previsto per gli altri principi attivi ricompresi in Nota AIFA 95, la erogazione mediante distribuzione diretta su prescrizione da parte degli Specialisti dermatologi operanti presso le Strutture Sanitarie pubbliche della Regione Emilia-Romagna.

L01XC31 AVELUMAB – ev, H OSP REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR Avelumab e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GReFO sull'uso “in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico”.

Raccomandazione GReFO

Carcinoma a cellule di Merkel metastatico

Trattamento: avelumab

Raccomandazione

“Nei pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel metastatico, **Avelumab deve/potrebbe essere utilizzato**”.

Raccomandazione: POSITIVA SPLIT (forte-debole) formulata sulla base di **evidenze di qualità bassa e rapporto benefici/rischi: favorevole.**

L01XC17 NIVOLUMAB – ev, H OSP REGISTRO WEB AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo ricorrente o metastatico negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR la estensione delle indicazioni terapeutiche di nivolumab all’uso “in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino” e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GReFO:

Raccomandazione GReFO

Carcinoma squamoso della testa e del collo

Trattamento: nivolumab

“Nei pazienti adulti con carcinoma squamoso della testa e del collo, in progressione durante o dopo terapia a base di platino, **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.**

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N. 316 “RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED. CARCINOMA OVARICO EPITELIALE, CARCINOMA DELLE TUBE DI FALLOPPIO, CARCINOMA PERITONEALE PRIMARIO. PARP-INIBITORI (OLAPARIB E NIRAPARIB). TERAPIA DI MANTENIMENTO - 1° RECIDIVA”

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR 163 “RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED. ERIBULINA. TUMORE DELLA MAMMELLA LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO (DOPO LA I LINEA DI TERAPIA)”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l’inserimento del Doc PTR n.316* “Raccomandazioni evidence-based. Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma delle tube di Falloppio, carcinoma peritoneale primario. PARP-inibitori (olaparib e niraparib). Terapia di mantenimento - 1° recidiva” che ricomprende le raccomandazioni elaborate dal GReFO e approvate con Determina 19842 del 28/11/2018.

La CRF inoltre approva l’aggiornamento del Doc PTR 163* “Raccomandazioni evidence-based. Eribulina. Tumore della mammella localmente avanzato o metastatico (dopo la I linea di terapia)” che ricomprende le raccomandazioni elaborate dal GReFO e approvate con Determina 9757 del 22/06/2018.

L04AC14 SARILUMAB – sc, H RRL su prescrizione specialistica (reumatologo, internista), Scheda AIFA cartacea

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Kevzara può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, inserisce in PTR l’inibitore dell’IL-6 sarilumab per l’indicazione “*in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia; in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato*” nell’ambito dell’aggiornamento del documento regionale ed approva l’aggiornamento delle raccomandazioni elaborate dal Gruppo di lavoro sui farmaci biologici sul trattamento sistemico dell’artrite reumatoide nell’adulto:

Quesito 5. Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs? 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 ritenere che:

- **adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri**, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:
 - la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
 - i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei tre studi in cui è stata formulata un'ipotesi superiorità, in un caso (CTZ + MTX vs ADA + MTX) questa non è stata raggiunta, mentre negli altri due casi tocilizumab e sarilumab in monoterapia si sono dimostrati superiori ad adalimumab in monoterapia. In un quarto studio abatacept + MTX ha dimostrato di non essere inferiore ad ADA+ MTX,
 - per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia,
 - per tutti è dimostrata una riduzione della progressione del danno radiologico in particolare quando associati a MTX,
 - **i farmaci biosimilari** attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
 - adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

- **tsDMARDs (baricitinib e tofacitinib) in associazione a MTX o in monoterapia*** si sono dimostrati efficaci e sicuri nei pazienti arruolati negli RCT registrativi che hanno fallito il trattamento con csDMARDs. Data la recente commercializzazione sono opportune alcune considerazioni:
 - l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata (in particolare per baricitinib) per quanto riguarda l'efficacia, la progressione del danno radiologico e la sicurezza nel lungo termine;
 - solo baricitinib + MTX ha dimostrato la superiorità nello studio di confronto con ADA+ MTX, mentre tofacitinib + MTX ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA+MTX;

* baricitinib in monoterapia ha dimostrato di essere di pari efficacia rispetto a BARI + MTX.

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- * che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- * con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente, il trattamento scelto dovrebbe comunque essere sempre associato, quando possibile, a MTX o leflunomide.

N03AX23 BRIVARACETAM – os, A RR, Piano terapeutico AIFA cartaceo, PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in soggetti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.”

N03AX18 LACOSAMIDE – os A RR

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato come monoterapia e come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili esprime parere favorevole all’inserimento in PTR:

- a. della estensione delle indicazioni di lacosamide all’uso in monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti ed adolescenti (16-18 anni) con epilessia, al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento della epilessia con crisi parziali.

Rispetto alla definizione del posto in terapia di tale farmaco, la CRF concorda con le principali Linee Guida che raccomandano la carbamazepina e la lamotrigina come farmaci di 1° scelta e che suggeriscono di prendere in considerazione le altre alternative possibili, nell’ambito delle quali si colloca lacosamide, se i farmaci di 1° scelta risultano controindicati o non tollerati.

La CRF ritiene inoltre che, la scelta del farmaco nel singolo paziente, debba comunque avvenire tenendo conto del bilancio rischio/beneficio e che, in assenza di elementi che orientino la scelta, venga considerato anche il costo del trattamento.

La scheda di valutazione CRF di lacosamide verrà aggiornata al fine di ricomprendere la valutazione sopra riportata.

- b. di brivaracetam, per la “terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia” al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento add on della epilessia con crisi parziali, non adeguatamente controllate dalla terapia con altri antiepilettici. La prescrizione da parte degli specialisti neurologi, neuropsichiatri infantili e pediatri con esperienza nel trattamento delle epilessie delle Aziende sanitarie deve avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA cartaceo.

In proposito, la CRF osserva che anche se l’uso in add on a regimi contenenti levetiracetam o in pazienti precedentemente trattati con questo farmaco è consentito dal piano terapeutico AIFA cartaceo, occorre valutare attentamente l’opportunità clinica di utilizzare brivaracetam in tali setting di pazienti in quanto:

- negli RCT registrativi principali, non è stato osservato alcun beneficio a seguito della somministrazione di brivaracetam in concomitanza con levetiracetam. Tale osservazione è stata spiegata con una possibile competizione tra i due farmaci per il sito di legame recettoriale;
- inoltre, la riduzione della frequenza delle crisi con brivaracetam è risultata inferiore nei pazienti precedentemente esposti a levetiracetam rispetto ai pazienti levetiracetam-naïve.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

- a. **Lacosamide in monoterapia nel trattamento delle crisi parziali**

L’estensione delle indicazioni di lacosamide al trattamento delle crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria, avvenuta mediante procedura centralizzata, si è basata principalmente sui risultati dell’RCT di fase III SP0993 [Baulac Lancet Neurol 2017]. Si tratta di un RCT in doppio cieco, multicentrico, di non inferiorità, che ha coinvolto 886 pazienti con una età ≥ 16 anni [età media: 41,9 anni], che presentavano una epilessia di nuova insorgenza o diagnosi recente con crisi focali non provocate, con o senza generalizzazione secondaria oppure con crisi tonico-cloniche generalizzate senza segni di onset focale (oltre il 91% dei

pazienti presentava crisi ad esordio parziale, nel 57-59% dei casi con evoluzione vs generalizzazione, mentre il 10% presentava crisi tonico-cloniche). Tali pazienti non dovevano avere una storia o segni clinici/all'EEG suggestivi di epilessia idiopatica generalizzata, e dovevano aver avuto almeno 2 crisi non provocate distanziate di ≥ 48 ore nei 12 mesi precedenti, di cui almeno 1 nei 3 mesi precedenti (oltre il 70% dei pazienti aveva manifestato almeno 2 crisi nei 3 mesi precedenti l'arruolamento). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con lacosamide o con carbamazepina CR (CBZ CR).

Per entrambi i farmaci veniva somministrata una dose di partenza, poi dopo la fase di stabilizzazione (1 settimana) la dose poteva essere aumentata (erano possibili fino a 2 aumenti della dose) se non si otteneva il controllo delle crisi. Per lacosamide la dose iniziale era di 200 mg/die; di 400 mg/die per CBZ CR; la dose massima era, rispettivamente per i due principi attivi, di 600 mg/die e 1.200 mg/die. Era prevista una durata massima di 121 settimane di trattamento.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti liberi da crisi per 6 mesi consecutivi dopo la stabilizzazione della dose. Il margine predefinito per la non inferiorità era del -12% sulla differenza assoluta tra i bracci e del -20% sulla differenza relativa.

Tra gli esiti secondari è stata valutata la percentuale di pazienti liberi da crisi per 12 mesi consecutivi dopo la stabilizzazione della dose; tuttavia, non era prevista una valutazione formale della non inferiorità di lacosamide rispetto a CBZ CR per quanto riguarda questo outcome.

Studio SP0993 - risultati principali:

Il 70,7% dei pazienti trattati con lacosamide ed il 73,3% dei pazienti con CBZ CR ha ottenuto il controllo delle crisi con la dose iniziale; nel 19,6% e nel 19,2% dei pazienti, rispettivamente, si è reso necessario aumentare la dose di lacosamide a 400 mg/die o di CBZ CR a 800 mg/die, mentre nella rimanente quota di pazienti si è reso necessario il raggiungimento della dose massima prevista.

Percentuale di pazienti liberi da crisi per 6 mesi: nell'analisi per protocol, il 91,5% trattati con lacosamide ed il 92,8% dei pazienti trattati con CBZ CR è risultata libera da crisi per 6 mesi, con una differenza assoluta tra i bracci di -1,3%, 95% CI da -5,3% a + 2,7%. La non inferiorità è, pertanto, stata dimostrata (margine di non inferiorità previsto sulla differenza assoluta: -12%). L'analisi condotta nel full analysis set ha confermato il risultato.

Percentuale di pazienti liberi da crisi per 12 mesi: è rimasto libero da crisi per 12 mesi il 78% dei pazienti con lacosamide e l'83% con CBZ CR, differenza assoluta: -4,9%, 95% CI da -10,9% a +1,1%, una differenza non significativa statisticamente.

Safety. La frequenza complessiva degli eventi avversi è risultata sovrapponibile per lacosamide e CBZ CR. I due farmaci sembrano, tuttavia, possedere un diverso profilo di eventi avversi. Infatti, seppur in assenza di una valutazione statistica formale, un numero maggiore di pazienti ha segnalato la comparsa di vertigini (12% con lacosamide e 9% con carbamazepina; ha interrotto il trattamento per questo evento avverso rispettivamente l'1,4% dei pazienti e lo 0,5%) e viceversa per sonnolenza (5% dei pazienti nel braccio lacosamide e 9% nel braccio CBZ; ha interrotto il trattamento per l'evento avverso lo 0,2% e l'1,1%, rispettivamente), rash cutanei (hanno causato l'interruzione del trattamento nello 0,9% dei pazienti con lacosamide e nell'1,6% con CBZ), e aumento delle transaminasi (25% dei pazienti con lacosamide e 8% con CBZ; hanno interrotto il trattamento per questo evento avverso rispettivamente lo 0,7% ed il 2% dei pazienti).

b. Brivaracetam

Brivaracetam è un analogo del levetiracetam, rispetto al quale ~~che~~ presenta una maggior affinità e selettività per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), glicoproteina trans-membrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine, implicata nell'esocitosi dei neurotrasmettitori.

La registrazione è avvenuta mediante procedura centralizzata, in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia. Il trattamento fa riferimento alla terapia aggiuntiva delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria e si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT di fase III [studi N01252 (Ryvlin et al. 2014), N01253 (Biton et al. 2014) e N01358 (Klein et al. 2015)] che hanno

arruolato complessivamente 1.558 pazienti con crisi ad esordio parziale ed una età di almeno 16 anni ed hanno confrontato dosaggi diversi di brivaracetam (da 5 mg/die a 200 mg/die) con il placebo, in add on alla terapia in corso con altri antiepilettici.

Le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi registrativi erano simili: la maggior parte assumeva almeno 2 antiepilettici al momento dell'ingresso nello studio (più comuni: carbamazepina, lamotrigina, valproato, oxcarbazepina, topiramato, fenitoina e levetiracetam) e presentava una frequenza mediana delle crisi al baseline di 9 crisi in 28 giorni. I pazienti avevano una durata media di epilessia di circa 23 anni. Rispetto all'uso concomitante di levetiracetam, va segnalato che mentre gli studi N01252 e N01253 prevedevano che fino ad un 20% dei pazienti arruolati potesse essere in trattamento con questo farmaco (effettivi in trattamento con LEV all'arruolamento: 19%), lo studio N01358 ha escluso i pazienti che assumevano questo antiepilettico nei 90 giorni precedenti l'arruolamento.

Tutti e tre gli studi prevedevano una fase di baseline di 8 settimane, una fase di trattamento di 12 settimane, una fase di down titration del farmaco (da 1 a 4 settimane, a seconda dello studio) e una fase di osservazione libera da farmaco di 2 settimane. Su base volontaria i pazienti che avevano completato la fase di trattamento potevano entrare nello studio di estensione attualmente in corso. Sono stati arruolati nello studio di estensione l'87-88% dei pazienti per ciascuno studio.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione della frequenza settimanale delle crisi ad esordio parziale (POS) nel periodo di trattamento per gli studi N01252 e N01253; mentre per lo studio N01358 era rappresentata dal tasso di responder 50% (percentuale di pazienti con riduzione \geq 50% della frequenza di POS/settimana rispetto al basale) ai fini della registrazione EU o dalla riduzione percentuale della frequenza di POS in 28 giorni per la registrazione USA.

Principali risultati

Studio N01252 [brivaracetam (BRV) 20 mg/die, 50 mg/die o 100 mg/die vs placebo, N = 398, randomizzazione 1:1:1:1]

Variazione della frequenza settimanale delle crisi ad esordio parziale (POS) nel periodo di trattamento: era prevista una procedura di test sequenziale che richiedeva che fosse dimostrata la superiorità di BRV 50 mg/die vs placebo prima di testare le altre dosi. La superiorità della dose da 50 mg/die non viene dimostrata.

Studio N01253 [BRV 5 mg/die, 20 mg/die o 50 mg/die vs placebo, N = 396, randomizzazione 1:1:1:1]

Variazione della frequenza settimanale delle crisi ad esordio parziale (POS) nel periodo di trattamento: la superiorità vs placebo è dimostrata solo per la dose di 50 mg/die. La riduzione relativa vs placebo nella frequenza delle crisi è stata del 12,8% (95% CI da 1,7 a 22,6).

Secondo quanto riportato nell'EPAR, la mancata coerenza tra i risultati dei 2 studi rispetto in particolare alla dose di 50 mg/die sarebbe ascrivibile al fatto che una percentuale rilevante di pazienti aveva una storia di assunzione di levetiracetam. Infatti, un'analisi pooled dei risultati degli studi N01252 N01253 dimostra che non è stato osservato alcun beneficio di BRV nei pazienti che assumevano LEV come trattamento concomitante; inoltre, la riduzione della frequenza delle crisi è risultata inferiore nei pazienti precedentemente esposti al LEV rispetto ai pazienti LEV-naïve. Ciò potrebbe essere imputabile sia ad una competizione tra LEV e BRV al sito di legame di SV2A che al fatto che i pazienti in trattamento con LEV avevano in media utilizzato un numero più elevato di antiepilettici e presentavano una più alta frequenza di crisi al baseline.

Studio N01358 [BRV 100 mg/die o 200 mg/die vs placebo, N = 764, randomizzazione 1:1:1]

Tasso di responder 50%: entrambi i dosaggi sono risultati superiori al placebo. La percentuale di responder è stata pari al 38,9% dei pazienti nel braccio BRV 100 mg/die, al 37,8% nel braccio BRV 200 mg/die e al 21,6% nel braccio placebo; OR BRV 100 vs placebo: 2,4 (95% CI da 1,6 a 3,6) e OR BRV 200 vs placebo: 2,2 (95% CI da 1,5 a 3,3).

Riduzione percentuale della frequenza di POS in 28 giorni: entrambi i dosaggi sono risultati superiori al placebo, con una riduzione percentuale, rispettivamente del 22,8% (95% CI da 13,3 a 31,2) per BRV 100 mg/die vs placebo e del 23,2% (95% CI da 13,8 a 31,6) per BRV 200 mg/die vs placebo.

Efficacia e safety a lungo termine: è stata recentemente pubblicata una pooled analysis dei risultati ad almeno 8 anni di esposizione relativa sia alle estensioni degli RCT sopra riportati che degli studi di fase II. Il 46% circa dei pazienti risulta essere ancora in trattamento, mentre del rimanente 54%, la metà circa ha interrotto il trattamento per mancanza di efficacia ed il 20% per gli eventi avversi.

I principali eventi avversi osservati negli studi registrativi (sonnolenza, vertigini, cefalea e astenia, >8% dei pazienti) si sono confermati anche nel più lungo termine come quelli maggiormente segnalati con BRV.

R03AL09 BECLOMETASONE + FORMOTEROLO + GLICOPIRRONIO – inal, A RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo, geriatra, internista, allergologo), PT AIFA cartaceo

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa per i quali l’associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2-agonista a lunga durata d’azione non costituisce un trattamento adeguato”

INSERIMENTO DOC PTR N.317 PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI BECLOMETASONE DIPROPIONATO + FORMOTEROLO + GLICOPIRRONIO NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per la associazione preconstituita di beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato/glicopirronio bromuro in soluzione inalatoria a particelle extrafini MDI esprime parere favorevole all’inserimento in PTR per la terapia sintomatica di mantenimento della BPCO, nei pazienti che presentano i criteri di eleggibilità al trattamento definiti da AIFA, ovvero:

pazienti affetti da BPCO moderata grave, con almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che ha richiesto ricovero ospedaliero

- non sufficientemente controllati dalla associazione di un corticosteroide + un beta2-agonista a lunga durata d’azione per via inalatoria E
- con dispnea di grado 2 o superiore (valutata con il questionario mMRC per la dispnea) o con un punteggio pari ad almeno 10 al COPD Assessment test - CATTM.

La prescrizione da parte degli specialisti pneumologi che operano presso le Aziende sanitarie della regione Emilia Romagna dovrà avvenire attraverso il Piano terapeutico regionale, elaborato a partire dal template AIFA che è stato integrato in modo da contenere i parametri spirometrici (FEV₁ e FEV₁/FVC) ai fini della diagnosi di BPCO e la data della relativa determinazione (Documento PTR n. 317*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La registrazione centralizzata della associazione preconstituita di beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato/glicopirronio bromuro (BDP/FF/GLY) in soluzione inalatoria a particelle extrafini MDI per la terapia sintomatica di mantenimento della BPCO è avvenuta principalmente sulla base dei risultati dei 2 RCT di fase III TRINITY (Vestbo J et al. 2017, N = 2.691 pazienti) e TRILOGY (Singh D et al. 2016, N = 1.368 pazienti); successivamente alla autorizzazione alla commercializzazione del farmaco, è stato pubblicato l’RCT TRIBUTE (Papi et al, 2018, N = 1.532 pazienti).

Tutti e tre gli studi sopra citati hanno avuto una durata di 52 settimane.

Lo studio TRILOGY è uno studio di superiorità vs BDP/FF; esiti co-primari erano i parametri spirometrici (variazione del FEV₁ pre-dose (mattutino); variazione del FEV₁ post-dose (2 h dopo la somministrazione) e TDI focal score).

Lo studio TRINITY aveva l’obiettivo di dimostrare la superiorità di BDP/FF/GLY vs tiotropio (TIO) in monoterapia in termini di tasso di riacutizzazioni moderate/gravi e la non inferiorità di BDP/FF/GLY vs BDP/FF + TIO in termini di variazione del pre-dose FEV₁ (ordine gerarchico di valutazione).

Lo studio TRIBUTE aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità di BDP/FF/GLY vs indacaterolo/glicopirronio (IND/GLY) in termini di variazione del tasso di riacutizzazioni moderate/gravi.

La CRF ha focalizzato la propria valutazione principalmente sugli studi TRINITY e TRIBUTE in quanto entrambi avevano come esito primario di efficacia un outcome considerato clinicamente rilevante (tasso di riacutizzazioni moderate/gravi).

Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti adulti con età ≥ 40 anni, fumatori o ex-fumatori, con diagnosi di BPCO, un FEV₁ postbroncodilatatore $< 50\%$ (il 79% circa dei pazienti arruolati in entrambi gli studi aveva un FEV₁ compreso tra 30% e 50% dell'atteso ed il rimanente 21% inferiore al 30%) ed un rapporto FEV₁/FVC $< 0,7$. I pazienti dovevano aver manifestato almeno 1 riacutizzazione moderata/grave nei 12 mesi precedenti l'arruolamento (numero medio di riacutizzazioni moderate/gravi: 1,3 nello studio TRINITY; 1,2 nello studio TRIBUTE) ed essere in trattamento con ICS+LABA (61% dei pazienti in TRIBUTE; 74% dei pazienti in TRINITY), ICS+LAMA (4% dei pazienti in TRIBUTE; 3% dei pazienti in TRINITY), LABA+LAMA (25% dei pazienti in TRIBUTE; 12% dei pazienti in TRINITY) o solo LAMA (10% dei pazienti in TRIBUTE; 11% dei pazienti in TRINITY) da almeno 2 mesi ed essere sintomatici (CAT total score ≥ 10) allo screening.

Principali risultati:

Studio TRINITY:

Riacutizzazioni moderate/gravi: BDP/FF/GLY è risultato superiore a TIO in monoterapia. Il tasso di riacutizzazioni moderate/gravi per paziente per anno è stato di 0,46 con la triplice terapia di associazione vs 0,57 con il solo tiotropio, RR 0,80 (95% CI da 0,69 a 0,92).

Variatione del FEV₁ predose: la triplice terapia di associazione è risultata superiore al TIO in monoterapia. La variazione del FEV₁ predose alla settimana 52 è stata pari a +80 ml vs baseline nel braccio triplice vs +22 ml nel braccio TIO, con una differenza tra i bracci di +58 ml (95% CI da +39 a +77 ml). È risultata, inoltre, dimostrata la non inferiorità della triplice BDP/FF/GLY rispetto alla associazione di BDP/FF + TIO: la variazione del FEV₁ predose nel braccio BDP/FF + TIO vs baseline è stata di +91 ml, con una differenza tra i bracci BDP/FF/GLY e BDP/FF + TIO pari a -11 ml [95% CI da -34 a +12ml (margine predefinito di non inferiorità sulla differenza assoluta tra i bracci di -50 ml)].

È stata, inoltre, valutata la percentuale di pazienti responder, ovvero di pazienti in cui la variazione del FEV₁ rispetto al baseline risultava pari ad almeno 100 ml, differenza minima considerata clinicamente rilevante. Sono risultati responder, rispettivamente, il 38% dei pazienti trattati con BDP/FF/GLY, il 39% dei pazienti trattati con BDP/FF + TIO ed il 27% dei pazienti trattati con TIO in monoterapia.

La triplice terapia con BDP/FF /GLY è risultata superiore a TIO in monoterapia (OR 1,6, 95% CI da 1,4 a 1,95) mentre la differenza rispetto a BDP/FF + TIO non è risultata statisticamente significativa (OR 0,95, 95% CI da 0,76 a 1,2).

Studio TRIBUTE:

Riacutizzazioni moderate/gravi: BDP/FF/GLY è risultato superiore a IND/GLY. Il tasso di riacutizzazioni moderate/gravi per paziente per anno è stato di 0,50 con la triplice terapia di associazione vs 0,59 con la associazione LABA/LAMA, RR 0,848 (95% CI da 0,723 a 0,995) ed una differenza assoluta tra i bracci di 0,09 riacutizzazioni moderate/gravi per paziente per anno.

Variatione del FEV₁ vs baseline: anche nello studio TRIBUTE è stata valutata la percentuale di pazienti responder, che non è risultata significativamente diversa con BDP/FF/GLY vs IND/GLY: alla 52° settimana è risultato responder, rispettivamente, il 19% dei pazienti vs il 16% (OR 1,19, 95% CI 0,91 a 1,55).

Per quanto riguarda la safety, gli eventi avversi segnalati sono risultati per tipologia e frequenza comparabili tra BDF/FF/GLY ed i comparator in entrambi gli studi.

S01BA15 FLUOCINOLONE ACETONIDE – intravitr, H OSP

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento della compromissione visiva associata all’edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili”

DECISIONE DELLA CRF

Fluocinolone acetone è un corticosteroide disponibile come impianto intravitreale non biodegradabile che rilascia il principio attivo per 36 mesi.

La CRF, dopo averne valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l’indicazione nel “trattamento della compromissione visiva associata all’edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili”, ovvero antiVEGF e laser fotocoagulazione, nei pazienti pseudofachici, secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati dal Piano terapeutico cartaceo AIFA, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dell’impianto.

Tenuto conto delle caratteristiche dell’impianto – rilascio costante del principio attivo per 36 mesi, non degradabilità dell’impianto che rimane nel vitreo - la CRF ritiene che il farmaco possa rappresentare una opzione nei pazienti valutati come responder ad un corticosteroide intravitreale a più breve durata d’azione in cui a fronte di una buona tollerabilità, la risposta clinica (riduzione dell’edema, miglioramento dell’acuità visiva) si è però mantenuta in un arco temporale breve (es. 2-4 mesi) e che non presentano fattori di rischio per il glaucoma.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’impianto di fluocinolone acetone per uso intravitreale è un impianto non biodegradabile della dimensione di 3,5x0,37 mm che rilascia per 36 mesi fluocinolone alla dose giornaliera di 0,19 mcg. Esaurito il rilascio del farmaco l’impianto rimane nel vitreo, fatta salva la sua rimozione chirurgica qualora non tollerato. AIFA nel negoziare la rimborsabilità SSN ne ha previsto la prescrizione mediante un Piano terapeutico cartaceo che definisce l’eleggibilità al trattamento, ovvero “compromissione visiva associata all’edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili (laser, antiVEGF) in paziente pseudofachico” e ne ha limitato la prescrizione agli specialisti oculisti.

Le principali prove a supporto della registrazione di fluocinolone acetone ivtr (FA ivtr) derivano dagli studi FAME A e B. Si tratta di due RCT multicentrici in doppio cieco, durati 36 mesi, in cui due dosaggi di FA ivtr - 0,2 e 0,5 mcg/die - sono stati confrontati con la sham injection. Gli studi hanno arruolato complessivamente 953 pazienti con storia di edema maculare diabetico (DME) che non aveva risposto adeguatamente ad almeno 1 precedente trattamento di fotocoagulazione laser (focale/a griglia) che sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 ad uno dei 3 bracci. L’esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che a 24 mesi aveva ottenuto un miglioramento della acuità visiva (BCVA, best corrected visual acuity) pari o superiore a 15 lettere rispetto al baseline. I due studi sono stati pubblicati sotto forma di unico report. Sono disponibili come pubblicazioni distinte sia i risultati a 24 mesi [Campochiaro et al. 2011] che a 36 mesi [Campochiaro et al. 2012].

Principali risultati

Percentuale di pazienti con un miglioramento della acuità visiva (BCVA, best corrected visual acuity) pari o superiore a 15 lettere rispetto al baseline (esito 1°): FA ivtr si è dimostrato più efficace del placebo: a 24 mesi il 28,7% dei pazienti ed il 28,6% dei pazienti, rispettivamente con FA 0,2 mcg/die e con 0,5 mcg/die, aveva avuto un miglioramento della BCVA di almeno 15 lettere vs il 16,2% dei pazienti nel braccio sham injection. Tale risultato si è mantenuto a 36 mesi: rispettivamente, per il 28,7% dei pazienti con FA ivtr 0,2 mcg/die, il 27,8% con FA ivtr 0,5 mcg/die ed il 18,9% con la sham injection. Una analisi prepianificata, pubblicata separatamente, ha rilevato che la differenza vs sham injection nella percentuale di pazienti in cui la BCVA è aumentata di almeno 15 lettere vs baseline a 36 mesi era statisticamente significativa solo nel sottogruppo di pazienti definiti “con DME cronico” sulla base della durata dell’edema maculare (pari ad almeno 3 anni).

I risultati sono stati riportati separatamente per i 2 studi FAME:

a. pazienti con DME cronico:

- FAME A: FA 0,2 mcg/die 31,8% dei pazienti vs 11,9% con sham injection, differenza assoluta: 20,0% (p 0,004)

- FAME B: FA 0,2 mcg/die 37,4% dei pazienti vs 15,1% con sham injection, differenza assoluta: 22,3% (p 0,006)

b. pazienti con DME < 3 anni:

- FAME A: FA 0,2 mg/day 24,1% dei pazienti vs sham injection 28,6% (P 0,441);

- FAME B: FA 0,2 mg/day 20,7% dei pazienti vs sham injection 27,0% (P 0,424).

[Cunha-Vaz et al. 2014]

Esiti secondari (principali):

Variazione spessore foveale (FTH) all'OCT: lo spesso foveale si è ridotto fino a stabilizzarsi dal 6° mese al 24° mese. A 24 mesi lo spessore era pari a 293 micron nel braccio FA 0,2 mcg/die, 308 micron nel braccio 0,5 mcg/die e 340 micron nel braccio sham injection. La differenza tra i bracci a trattamento attivo ed il braccio sham injection era statisticamente significativa. Il 51% dei pazienti nel braccio FA ivtr 0,2 mcg/die, il 47% nel braccio FA 0,5 mcg/die ed il 40% nel braccio sham injection ha ottenuto a 24 mesi una riduzione dello spessore foveale a valori ≤ 250 micron; nel report dello studio non è presente alcuna valutazione statistica delle differenze osservate. A 36 mesi la differenza vs sham injection nello spessore foveale non è risultata statisticamente significativa sia per il confronto tra il dosaggio di 0,2mcg/die e la sham injection (280 micron vs 309 micron) che per il confronto tra il dosaggio da 0,5 micron e la sham injection (300 micron vs 309 micron).

Variazione della BCVA: a 24 mesi la variazione media della acuità visiva vs baseline è stata di 4,4 e 5,4 lettere, rispettivamente, con FA ivtr 0,2 mcg/die e 0,5 mcg/die vs 1,7 nel gruppo sham injection.

La differenza vs la sham injection era statisticamente significativa per entrambi i dosaggi di FA ivtr. A 36 mesi, la variazione media della acuità visiva vs baseline è stata di 5,3 lettere con FA (entrambi i dosaggi) e di 2 lettere nel gruppo sham; la differenza tra i bracci era statisticamente significativa (analisi LOCF). Analizzando nella popolazione complessiva dei pazienti trattati la variazione media della BCVA si osserva che tra il 9° ed il 18° mese dall'impianto di FA si è verificata una riduzione della acuità visiva, che gli autori attribuiscono alla progressione della cataratta nei pazienti fuchici (65,2% dei pazienti trattati negli studi FAME era fuchico all'ingresso negli studi e il 47% presentava cataratta). Infatti, in base ad una analisi per sottogruppi (pazienti fuchici, pseudofuchici e pazienti fuchici al baseline e pseudofuchici al 24° mese) si osserva che la BCVA media:

- è aumentata nei primi 3 mesi per poi mantenersi sostanzialmente stabili nei pazienti pseudofuchici al baseline trattati con FA;

- è aumentata nei primi 3 mesi per poi ridursi a partire dal 3° mese nei pazienti fuchici al baseline ed ancora fuchici a 24 mesi;

- si è ridotta tra il 9° ed il 18° mese per poi aumentare tra il 18° ed il 24° mese nei pazienti fuchici al baseline sottoposti a chirurgia della cataratta prima del mese 24 (68,8% dei pazienti trattati negli studi FAME).

Safety. Gli eventi avversi principali osservati negli studi FAME sono stati quelli attesi per i corticosteroidi ivtr, ovvero aumento della pressione intraoculare e glaucoma e comparsa di cataratta.

A 36 mesi, oltre 1/3 dei pazienti trattati con FA ha segnalato un aumento della IOP, nella maggior parte dei casi controllabile con prodotti topici. Tale effetto è stato segnalato con maggior frequenza con FA 0,5 mcg/die (45,5% dei pazienti) che con FA 0,2 mcg/die (37% dei pazienti) o con sham injection (11,9% dei pazienti). Nei pazienti fuchici al baseline rispettivamente la frequenza di cataratta è stata pari al 50,4% nel gruppo sham injection, all'81,7% nel gruppo FA 0,2 mcg/die e all'88,7% nel gruppo FA 0,5 mcg/die.

Le interruzioni per eventi avversi sono state pari all'1,1% dei pazienti con FA 0,2 mcg/die in entrambi gli studi FAME; invece, con la dose più alta di FA le interruzioni sono state pari al 7,1% in FAME A e allo 0,5% in FAME B. Nel braccio sham injection ha interrotto lo studio per eventi avversi il 2,2-3,2% dei pazienti.

I documenti PTR n. 163, n.316*, n.317* 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/>)*