

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica: DETERMINAZIONE n° 15673 del 07/10/2016

Proposta: DPG/2016/16334 del 07/10/2016

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO SETTEMBRE DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 213/2016

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Luogo di adozione: BOLOGNA data: 07/10/2016

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE IL RESPONSABILE

Richiamate le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale, esecutive ai sensi di legge:

- n.2416 del 29 dicembre 2008 recante "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 successive modificazioni;
- n. 193 del 27 febbraio 2015, n. 628 del 29 maggio 2015, n. 2189 del 21 dicembre 2015, n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 dell'1 marzo 2016, n. 622 del 28 aprile 2016, n. 702 del 16 maggio 2016, n. 1107 del 11 luglio 2016;

Richiamata altresì la determinazione n. 7098 del 29 aprile 2016 recante "Conferimento incarichi dirigenziali presso la Direzione generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

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. 30 del 18 gennaio 2016 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 31/12/2017;
- n. 213 del 22 febbraio 2016 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a dicembre 2015, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2014 - dicembre 2015;

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;

Dato atto:

- di aver provveduto con proprie determinazioni a successivi aggiornamenti del PTR, consultabili on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata ai farmaci, recependo le modifiche apportate al PTR stesso nel corso delle riunioni della CRF;
- che gli aggiornamenti più recenti del PTR sono stati adottati con determinazione n.11810 del 21 luglio 2016, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 7 luglio 2016 e con la DGR 1250 del 1 agosto 2016 "Attuazione della Legge Regionale N° 11 del 17 luglio 2014 e del decreto ministeriale 9 novembre 2015 inerenti l'uso medico dei preparati vegetali a base di cannabis sativa";
- che l' 8 settembre 2016 la CRF ha proceduto ad un 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 duecentoquarantadue 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;

Attestata, ai sensi della delibera di Giunta 2416/2008 e s.m.i., la regolarità del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR adottato con DGR 213 del 22 febbraio 2016, 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 duecentoquarantadue— 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.

Antonio Brambilla

ALLEGATO A

Decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 8 settembre 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

B01AF03 EDOXABAN- os, A/RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi), PHT, Registro su piattaforma web AIFA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA). Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti."

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".

AGGIORNAMENTO DOC PTR N.228* "INDICAZIONI SULLA GESTIONE DELLE EMERGENZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI".

ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N.183* "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento dei due documenti regionali:

- "Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)"
- "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali"

Questi documenti forniscono raccomandazioni di tipo clinico-gestionale sulle scelte diagnostiche e terapeutiche in funzione delle caratteristiche dei pazienti, sulla base dell'analisi delle prove di efficacia disponibili.

Contestualmente, la CRF decide per l'inserimento del farmaco edoxaban in PTR, per tutte le indicazioni registrate, che si aggiunge così agli altri tre NAO già presenti, con le medesime raccomandazioni d'uso.

In base alle regole previste da AIFA, i NAO sono soggetti "a prescrizione medica limitativa e vendibili al pubblico su prescrizione da parte di Centri Ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi)". La prescrizione a carico del SSN richiede la compilazione di un Piano Terapeutico AIFA (PT AIFA) informatizzato. Sulla base delle raccomandazioni contenute nel presente documento anche per edoxaban, in analogia agli altri NAO, sarà definito un Piano Terapeutico Regionale informatizzato (PT Regionale) sulla Piattaforma SOLE che consentirà:

- la prescrizione e conseguente erogazione del farmaco al paziente attraverso la distribuzione diretta o per conto, a seconda della organizzazione aziendale;
- il monitoraggio del grado di adesione alle raccomandazioni.

Al pari degli altri NAO, edoxaban, prescritto dai Centri della RER, potrà essere erogato esclusivamente in seguito alla presentazione del PT Regionale ottenuto dalla Piattaforma SOLE. Resta inteso che per prescrizioni effettuate per pazienti residenti in ER da Centri di altre regioni, la erogazione avverrà in seguito a presentazione del PT del registro AIFA.

Per quanto riguarda il documento "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali e sulla gestione delle emergenze emorragiche" le modifiche principali riguardano le indicazioni e le modalità di somministrazione di idarucizumab, antidoto del dabigatran; nel documento, pur considerando le modeste prove di efficacia ad oggi disponibili si raccomanda, a fronte di un dato anamnestico affidabile, di utilizzare il farmaco, in caso di emorragia maggiore a rischio di vita e/o di perdita di organo/funzione, quando possibile dopo aver evidenziato concentrazioni di farmaco al di sopra del limite inferiore di sensibilità dei test di laboratorio specifici (tempo di trombina diluito o del dosaggio cromogenico dell'attività anti-IIa).

Qualora il dato di laboratorio non sia disponibile in tempi compatibili con la situazione clinica del paziente, si

raccomanda invece di adottare immediatamente tali provvedimenti.

Nel caso il paziente in trattamento con dabigatran debba sottoporsi ad un intervento chirurgico per un problema clinico urgente: sulla base dei dati ad oggi disponibili dallo studio REVERSE AD, il GdL raccomanda di somministrare idarucizumab al fine di ripristinare l'emostasi in caso di intervento chirurgico da eseguire in emergenza. Se l'intervento chirurgico è dilazionabile si potrà attendere il tempo di ripristino dell'emostasi conseguente alla sospensione del dabigatran.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

L'aggiornamento del documento sui NAO si è reso necessario per i seguenti motivi:

1. la commercializzazione di edoxaban,
2. la necessità di rivedere alcune raccomandazioni in particolare le indicazioni dei NAO negli anziani >80 anni, il posto in terapia dei NAO rispetto agli AVK,
3. individuare gli indicatori d'uso dei NAO in rapporto agli AVK previsti per il 2016,
4. individuare le strategie più opportune per l'uso prevalente dei NAO attualmente disponibili per favorire al massimo la concorrenza fra i principi attivi al fine della sostenibilità.

Su ognuno dei punti sopra elencati il gruppo di lavoro dei NAO ha concordato specifiche proposte/raccomandazioni da sottoporre alla CRF.

Rispetto all'edoxaban, la commercializzazione è stata sostenuta dai risultati di uno studio randomizzato di non inferiorità a tre bracci (edoxaban 60 mg/die, edoxaban 30 mg/die e warfarin) condotto su 21.105 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e con un valore dello score CHADS2 > 2 (studio ENGAGE-AF).

Dopo un tempo mediano di 2,8 anni edoxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin sull'esito principale di efficacia, ovvero la frequenza di stroke + embolie sistemiche (HR = 0,79; 95% IC 0,63-0,99 e 1,07; 95% IC 0,87-1,31 per i dosaggi da 60 e 30 mg/die, rispettivamente); il test di superiorità di edoxaban vs warfarin (95% IC 0,73-1,04 per il dosaggio di 60 mg/die; 0,96-1,34 per 30 mg/die) mostra il mancato raggiungimento di tale ipotesi. Edoxaban si è dimostrato superiore al warfarin sull'esito principale di sicurezza, ovvero la riduzione dei sanguinamenti maggiori: HR = 0,80; 95% IC 0,71-0,91 e 0,47; 95% IC 0,41-0,55 per i dosaggi da 60 e 30 mg/die, con NNT per anno di 147 e di 55, rispettivamente.

Tra gli esiti secondari, edoxaban ha mostrato di ridurre rispetto al warfarin:

- le emorragie maggiori + le minori clinicamente rilevanti (NNT/anno di 52 e 20 rispettivamente per 60 e 30 mg/die);
- le emorragie intracraniche (NNT/anno di 218 e 170 per 60 e 30 mg/die);
- le emorragie intracraniche fatali (NNT/anno di 834 e 527 per 60 e 30 mg/die);
- l'ictus emorragico (NNT/anno di 477 e 323 per 60 e 30 mg/die).

L'incidenza di emorragie gastrointestinali è superiore al warfarin per il dosaggio di 60 mg/die (NNH/anno = 358) e inferiore per il dosaggio di 30 mg/die (NNT/anno = 244).

L'aggiornamento del documento sulla gestione delle emergenze emorragiche si è reso necessario considerando la recente commercializzazione del farmaco idarucizumab, antagonista specifico del dabigatran, sulla base dell'analisi ad interim di uno studio prospettico, in aperto, non randomizzato, non controllato (RE-VERSE AD). Questa analisi comprende i dati relativi a 90 pazienti, in particolare: 51 pazienti con sanguinamento grave (Gruppo A) e 39 che necessitavano di una procedura d'urgenza (Gruppo B). La maggior parte dei pazienti (> 89%), in entrambi i Gruppi, ha raggiunto l'end-point primario di laboratorio, ovvero la percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, sulla base della determinazione del tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o del tempo di ecarina (ECT). L'end-point clinico del ripristino dell'emostasi è stato raggiunto nel 91% dei pazienti valutabili che presentavano sanguinamento grave e l'emostasi normale è stata osservata nel 92% dei pazienti per i quali si era resa necessaria una procedura d'urgenza. In 13 pazienti del gruppo A non è stato possibile stabilire il tempo necessario per ottenere la fine del sanguinamento. Negli altri pazienti, è stato riportato un tempo mediano di 11,4 ore per far cessare il sanguinamento. I dati dello studio REVERSE-AD, benché certamente interessanti, tanto da aver indotto le Autorità regolatorie ad autorizzare l'immissione in commercio di idarucizumab con procedura rapida, devono comunque indurre a cautela clinica. Si raccomanda di inserire l'uso di questo farmaco in un percorso globale di gestione del paziente in terapia anticoagulante, che va dalla prevenzione mediante accurata selezione dei soggetti candidati a tale terapia, al follow-up degli stessi fino alla definizione di specifici protocolli aziendali per la gestione delle emergenze emorragiche.

J01XA04 DALBAVANCINA- ev, H OSP, SCHEDA AIFA cartacea

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI). Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici”.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N.290* “SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO DALBAVANCINA” E DEL DOC PTR N.291* “SCHEDA DI PRESCRIZIONE REGIONALE DEL FARMACO DALBAVANCINA”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce dalbavancina nel Prontuario Terapeutico Regionale con Scheda di valutazione del farmaco e scheda di prescrizione regionale. La prescrizione, come stabilito da AIFA, è riservata all’infettivologo o in sua assenza a specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO.

La rimborsabilità SSN è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l’infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili. La CRF ne raccomanda l’uso nelle infezioni complicate della cute o dei tessuti molli (in particolare nelle infezioni del sito chirurgico o nelle celluliti) con eziologia dimostrata/sospetta da MRSA/MRSE Rifampicino-R, in cui non vi siano alternative terapeutiche o in cui le condizioni cliniche ne consentano una gestione fuori dall’ospedale.

Si fa presente che lo studio registrativo ha arruolato pazienti affetti da cellulite, da ascessi maggiori e da infezione del sito chirurgico.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La dalbavancina è stata confrontata verso vancomicina per i primi 3 giorni con possibilità di passare successivamente a linezolid per OS in due studi di fase III (DISCOVER 1 DISCOVER 2) di non inferiorità (margine assoluto del - 10%) con disegno identico, che hanno coinvolto complessivamente 1321 soggetti; i criteri di inclusione prevedevano: infezioni cutanee complicate causate da celluliti/erisipela, ferite chirurgiche, ascessi cutanei con un’area della lesione >75 cm². La popolazione al baseline aveva le seguenti caratteristiche: superficie media infetta di 324-367 cm²; SIRS: 50,9-51,5%; nel 53% dei casi era affetta da celluliti e nel 24,6-26,5% da ascessi maggiori. La maggior parte dei pazienti (80% circa) aveva una mono-infezione e solo il 25% circa presentava ceppi MRSA.

La dalbavancina è risultata non inferiore al trattamento di confronto nel raggiungere l’esito primario, rappresentato dalla risposta clinica precoce a 48/72 ore (differenza assoluta pari a - 0,1% CI 95% da -4,5 a +4,2 nell’analisi raggruppata dei due studi). Il farmaco ha una lunga emivita e di conseguenza può costituire un vantaggio per il ridotto numero di somministrazioni (2 in totale), nei pazienti in cui sia possibile programmare una dimissione evitando così la permanenza in ospedale quando finalizzata solamente alla somministrazione della terapia antibiotica. La lunga emivita del farmaco impone però un attento monitoraggio post-marketing al fine di caratterizzarne meglio il profilo di sicurezza.

La terapia con dalbavancina era associata ad un esito clinico di successo in 89,2% dei pazienti con infezione da MRSA e nel 91,5% dei pazienti con infezione da *S. aureus* sensibile alla meticillina: la trasferibilità di questi risultati nella pratica clinica è limitata dal numero esiguo di casi isolati al baseline.

J01XX01 FOSFOMICINA- ev, H OSP

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “La fosfomicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini, neonati inclusi: osteomielite, infezioni complicate delle vie urinarie, infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori, meningite batterica, batteriemia che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate. La fosfomicina deve essere utilizzata esclusivamente quando l’uso degli antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale delle infezioni sopracitate non è considerato opportuno o quando tali antibatterici alternativi non sono stati efficaci. Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l’uso corretto degli antibatterici.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario terapeutico regionale la formulazione endovenosa della fosfomicina come sale disodico, con prescrizione mediante Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) da parte dello specialista

infettivologo e ne raccomanda l'uso come farmaco di associazione nella terapia mirata di infezioni da germi poli-chemioresistenti.

In particolare se ne raccomanda l'uso nelle infezioni da stafilococchi MRSA / MRSE Rifampicino-R e con ridotta sensibilità a glicopeptidi e nella gestione delle poli-chemioterapie finalizzate al trattamento dei microrganismi Gram negativi MDR.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La fosfomicina è già presente nel Prontuario terapeutico regionale in formulazione orale come sale di trometamolo, la formulazione valutata è rappresentata dal sale disodico per via endovenosa, finora disponibile solo come estero. La fosfomicina ev è un antibiotico impiegato nelle infezioni complicate sostenute da germi con profili di resistenza complessi, con particolare riferimento a: osteomieliti, infezioni delle basse vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie, setticemie, infezioni del sistema nervoso centrale. Ha uno spettro d'azione molto ampio che spazia da Gram positivi a Gram negativi, ma presenta una facile inducibilità di resistenze; pertanto il farmaco non dovrebbe essere utilizzato da solo. Inoltre per il trattamento delle infezioni gravi da MDRO, è stato utilizzato ad elevati dosaggi (fino a 24 gr/die) e, considerata la breve emivita, se ne consigliano somministrazioni ravvicinate.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.166* "CRITERI DI APPLICAZIONE DELLA NOTA AIFA N.92".

DECISIONE DELLA CRF

La Benzilpenicillina benzatinica è prescrivibile a carico del SSN per le condizioni previste dalla Nota AIFA 92. Nel documento CRF n. 166 "Criteri di applicazione Nota AIFA 92", oltre alle considerazioni relative all'uso del farmaco, sono riportate anche le modalità di distribuzione. La CRF prende atto che è necessario esprimere più dettagliatamente questa sezione esplicitando anche i criteri per la valutazione dell'appropriatezza della prescrizione (indicazione d'uso, coerenza con la nota AIFA 92, area prescrittiva, posologia) e le modalità di erogazione del farmaco.

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO 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.

DECISIONI DELLA CRF

La CRF ha approvato l'aggiornamento di settembre 2016 del Doc. PTR n. 229.

È stato presentato alla Commissione lo stato dell'arte della terapia dell'epatite C cronica con DAA; in particolare si è fatto riferimento all'andamento della prescrizione nella Regione rispetto ai farmaci Gilead ed Abbvie e ai rispettivi scaglioni Prezzo Volume. Tali informazioni condivise con il Gruppo di lavoro regionale sono state trasferite nella versione del documento regionale di indirizzo sui "Nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica".

L01XX46 OLAPARIB – os, H RNRL, Registro su piattaforma web AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA “è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.292* “OLAPARIB. CARCINOMA OVARICO EPITELIALE, ALLE TUBE DI FALLOPPIO, PERITONEALE PRIMARIO, BRCA MUTATO. TERAPIA DI MANTENIMENTO.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico regionale il farmaco olaparib e approva la raccomandazione elaborata dal GReFO e sotto riportata:

Raccomandazione su Olaparib:

“Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in fase di risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino, olaparib, come terapia di mantenimento, **NON** dovrebbe essere utilizzato (Se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE** formulata sulla base di evidenze considerate di qualità molto bassa e rapporto benefici/rischi incerto.

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno

Sulla base della raccomandazione formulata, nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato, in fase di risposta alla chemioterapia a base di platino, il numero atteso delle pazienti da trattare in RER con olaparib è di circa: 20 nuovi pazienti/anno.

Si tratta di pazienti con mutazione di BRCA, in buone condizioni generali (PS: 0-1), in assenza di comorbidità, in risposta dopo un trattamento con platino per le quali non esiste una strategia terapeutica di mantenimento.

Al momento non è possibile effettuare una stima dei casi prevalenti per l'anno in corso, ovvero prevedere il numero di pazienti che possono recidivare in un anno; il dato potrà essere stimato attraverso il data-base oncologico di prossima implementazione.

R03AK10 VILANTEROLO+FLUTICASONE - inal, A/RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta2-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria); pazienti non adeguatamente controllati con i corticosteroidi per via inalatoria e i beta2 agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati al bisogno”.

R03AK11 FORMOTEROLO + FLUTICASONE – inal, A/RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Questa combinazione a dose fissa di fluticasone propionato e formoterolo fumarato (Flutiformo) è indicata per il trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β 2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato, ovvero: • in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e β 2-agonisti a breve durata d'azione "al bisogno", oppure • in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β 2-agonisti a lunga durata d'azione.”

R03AC19 OLODATEROLO – inal, A RR

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per la terapia broncodilatatoria di mantenimento in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).”

R03BB07 UMECLIDINIO - inal, A RR

INDICAZIONE TERAPEUTICA: è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO).”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide, tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili, di inserire in PTR:

- l'associazione vilanterolo + fluticasone, già presente per il trattamento della BPCO, anche per l'indicazione: "trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta2-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria); pazienti non adeguatamente controllati con i corticosteroidi per via inalatoria e i beta2 agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati al bisogno";
- la associazione formoterolo + fluticasone, con indicazione nel trattamento dell'asma;
- il LABA olodaterolo ed il LAMA umeclidinio, entrambe indicati esclusivamente nel trattamento sintomatico di mantenimento della BPCO.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

a. vilanterolo + fluticasone

La CRF ha esaminato i due studi registrativi principali dell'associazione fluticasone + vilanterolo nel trattamento dell'asma: uno studio di 2019 pazienti comparativo verso fluticasone furoato (non disponibile in commercio da solo) disegnato per concludersi al raggiungimento di 330 eventi (peggioramento stato asmatico che necessita dell'uso di corticosteroidi per almeno 3 giorni o ospedalizzazione) in un periodo variabile fra 24 e 78 settimane (durata media di esposizione reale: circa 52 sett). L'esito primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione di asma grave ed è stata osservata una riduzione del 20% rispetto al controllo nella popolazione Intention to Treat (28% nella popolazione Per protocol). E' stato anche esaminato uno studio di superiorità verso salmeterolo + fluticasone che si proponeva di rilevare una differenza di almeno 80 ml nelle medie pesate del FEV₁ (0-24h), dal baseline alla 24 settimana; in realtà lo studio non ha raggiunto l'esito primario per una differenza di soli 37 ml. Gli eventi avversi più frequenti sono stati: mal di testa e nasofaringite, con i dosaggi più elevati del corticosteroide si sono verificate un numero maggiore di extrasistoli.

b. formoterolo + fluticasone

Poiché si tratta della associazione preconstituita in metered dose inhaler (MDI) di principi attivi già da tempo utilizzati nella pratica clinica per il trattamento dell'asma, la CRF ha ritenuto di inserirla in PTR senza ulteriori valutazioni.

c. Olodaterolo e umeclidinio

Si tratta di nuovi principi attivi appartenenti, rispettivamente, alla classe dei LABA il primo ed alla classe dei LAMA il secondo.

Per quanto concerne la valutazione delle prove di efficacia e sicurezza che hanno portato alla registrazione dei due farmaci, la CRF ha ritenuto di prendere in esame in modo particolare gli RCT che presentavano le seguenti caratteristiche:

- durata \geq 24 settimane;
- confronto del farmaco oggetto di valutazione verso comparator attivo.

Olodaterolo: due RCT di disegno analogo, durati 48 settimane, pubblicati sotto forma di unico report e condotti su un totale di 1.834 pazienti con BPCO oltre il 90% dei quali in stadio GOLD 2/3, hanno dimostrato la superiorità dei due dosaggi valutati di olodaterolo (5 o 10 mcg QD, di cui solo il primo disponibile in commercio) rispetto al placebo sugli esiti coprimari: AUC FEV₁ 0-3 hs e FEV₁ a valle. La differenza assoluta vs placebo era pari a 151-165 ml per la AUC del FEV₁ e a 78-85 ml per il FEV₁ a valle. Per quanto riguarda l'effetto sul Transition Dyspnea Index (TDI score, indice che misura la gravità della dispnea) la superiorità non è stata, invece, dimostrata utilizzando il modello statistico previsto per la analisi dei risultati ma solo in una analisi post hoc in cui il metodo statistico è stato cambiato per tenere conto del tasso più elevato di interruzioni del trattamento nel braccio placebo rispetto ai bracci a trattamento attivo.

Gli studi prevedevano, inoltre, un braccio in cui i pazienti sono stati trattati con solo formoterolo e la dimensione campionaria è stata calcolata per consentire anche il confronto tra olodaterolo e formoterolo. L'unica differenza statisticamente significativa osservata tra i 2 LABA ha riguardato l'FVC a valle, un esito secondario, che è

risultato significativamente maggiore unicamente con il dosaggio di olodaterolo di 10 mcg QD.

Non rientrava tra gli obiettivi la valutazione della frequenza di riacutizzazioni della BPCO, pur essendo la durata degli studi compatibile con tale valutazione.

Le riacutizzazioni sono riportate tra gli eventi avversi, ma manca una valutazione statistica dei dati.

Umeclidinio: il dossier registrativo include sette studi registrativi principali, che hanno supportato sia la registrazione di umeclidinio che della associazione umeclidinio/vilanterolo. Di questi solo uno prevedeva un confronto diretto di umeclidinio con un comparator attivo, il tiotropio, ma è stata valutata la dose più alta di questo LAMA, per la quale la Ditta produttrice non ha richiesto la registrazione.

Dei rimanenti studi, uno, durato 24 settimane e condotto su 1.532 pazienti l'88% dei quali in stadio GOLD 2/3, ha confrontato la associazione umeclidinio/vilanterolo con le singole componenti della associazione e placebo. L'esito primario era rappresentato dal FEV1 a valle alla 24° settimana; l'obiettivo era di dimostrare la superiorità di umeclidinio/vilanterolo rispetto al placebo ed alle singole componenti della associazione. Il tempo alla prima riacutizzazione era valutato come esito secondario.

Sia la associazione umeclidinio/vilanterolo che le singole componenti sono risultate superiori al placebo in termini di FEV1 a valle della somministrazione, ma solo per il confronto fra l'associazione e umeclidinio tale differenza risultava al di sopra della soglia di percezione clinica (differenza vs placebo, rispettivamente 167 e 115 ml), mentre il confronto col vilanterolo mostrava una differenza inferiore a 100 ml.

Per quanto riguarda le riacutizzazioni, secondo quanto descritto nel report dello studio, queste hanno avuto una frequenza del 7-9% nei bracci randomizzati a trattamento attivo e del 13% nel braccio placebo. Solo per la associazione umeclidinio/vilanterolo la differenza relativa rispetto al placebo, espressa come hazard ratio, è però risultata statisticamente significativa (HR umeclidinio/vilanterolo vs placebo: 0,5, 95% CI da 0,3 a 0,8). Per umeclidinio da solo la differenza era ai limiti della significatività statistica (HR umeclidinio vs placebo: 0,6, 95% CI da 0,4 a 1,0).

d. device disponibili e costi

Vilanterolo/fluticasone e umeclidinio sono disponibili sotto forma di polvere predosata in erogatore Ellipta®; olodaterolo è disponibile come soluzione predosata in erogatore Respimat® (stesso erogatore utilizzato per la soluzione di tiotropio); formoterolo/fluticasone è disponibile come sospensione in bomboletta pressurizzata. Il costo dei farmaci è sostanzialmente comparabile con quello degli altri prodotti della stessa classe.

**I documenti PTR n. 166*, 182*, 183*, 228*, 229*, 290*, 291*, 292* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e sono consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Antonio Brambilla, Responsabile del SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE esprime, contestualmente all'adozione, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta DPG/2016/16334

IN FEDE

Antonio Brambilla