

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica DETERMINAZIONE

Num. 18246 del 14/11/2017 BOLOGNA

Proposta: DPG/2017/18907 del 13/11/2017

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO LUGLIO E SETTEMBRE 2017 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

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.;
- la deliberazione di Giunta regionale n.468 del 10 aprile 2017 concernente "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";

Richiamate altresì le seguenti deliberazioni di Giunta regionale, esecutive ai sensi di legge, in tema di riorganizzazione dell'ente Regione e incarichi dirigenziali: n.193/2015, n.628/2015, n.270/2016, n.622/2016, n.702/2016, n.1107/2016, n.1681/2016, n.2344/2016; n.3/2017 e n.477/2017;

Richiamati inoltre:

- il D.Lgs. 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle Pubbliche Amministrazioni" e ss.mm.ii.;
- la determinazione dirigenziale n. 12096 del 25 luglio 2016 avente ad oggetto "Ampliamento della trasparenza ai sensi dell'art. 7, comma 3, D.Lgs. 33/2013, di cui alla deliberazione della Giunta regionale 25 gennaio 2016 n. 66";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 89 del 30 gennaio 2017 avente per oggetto "Approvazione Piano triennale di prevenzione della corruzione 2017-2019";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 486 del 10 aprile 2017 avente per oggetto "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.Lgs. n. 33 del 2013. Attuazione del Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione 2017-2019";

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. 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;

Dato atto:

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con le Determinazioni n° 15926 del 11/10/2017 e n° 12591 del 01/08/2017, in relazione alle decisioni assunte, rispettivamente, nelle riunioni della CRF del 18 maggio 2017 e del 29 giugno 2017;
- che il 20 luglio ed il 7 settembre 2017 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 duecentoquarantacinque 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 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 duecentoquarantacinque 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 NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 20 LUGLIO E 7 SETTEMBRE 2017 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR

A04AA05 PALONOSETRON - ev, H OSP

INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 mese per la prevenzione della nausea e del vomito acuti associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena e per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena."

ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR N. 33 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO PALONOSETRON"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione delle indicazioni terapeutiche di palonosetron alla prevenzione della nausea e del vomito acuti associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena e alla prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 mese.

Decide inoltre di eliminare dal PTR la Scheda di valutazione di palonosetron (Documento PTR n. 33) in quanto si tratta di un documento elaborato nel 2006 e superato nei contenuti.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella seduta di luglio la CRF ha preso in esame le estensioni delle indicazioni d'uso del farmaco in pazienti pediatrici, tenendo conto dei seguenti elementi:

- si tratta di un farmaco già presente in PTR per la corrispondente indicazione terapeutica nell'età adulta/adolescenziale per la quale la CRF si è già espressa, tenendo conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e derivanti da RCT di fase III;
- l'estensione all'uso pediatrico del farmaco si basa principalmente su studi che ne hanno valutato la farmacocinetica, efficacia, tollerabilità e sicurezza nella popolazione in oggetto (pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 mese).

Avendo esaminato le prove derivanti da tali studi, decide di inserire in PTR l'estensione pediatrica di palonosetron.

INCLUSIONE IN PTR DEL DOCUMENTO N. 303 "I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) NEL TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE".

ELIMINAZIONE DEI DOCUMENTI PTR: N. 189 "RIVAROXABAN NEL TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE"; N. 258 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO DABIGATRAN (TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E PREVENZIONE DELLE RECIDIVE)"; N. 261 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO APIXABAN (TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E PREVENZIONE DELLE RECIDIVE)"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di inserire in PTR la seguente scheda di valutazione:

- "I nuovi anticoagulanti orali (NAO) nel trattamento del tromboembolismo venoso e nella prevenzione delle recidive" (Documento PTR n. 303*).

Tale Scheda di valutazione sostituisce i seguenti documenti:

- "Rivaroxaban nel trattamento del tromboembolismo venoso e nella prevenzione delle recidive" - Documento PTR n. 189, ottobre 2013;
- Scheda di valutazione del farmaco Dabigatran (trattamento del tromboembolismo venoso e prevenzione delle recidive) – Documento PTR n. 258, maggio 2015;
- Scheda di valutazione del farmaco Apixaban (trattamento del tromboembolismo venoso e prevenzione delle recidive) – Documento PTR n. 261, giugno 2015

che vengono di conseguenza eliminati dal PTR.

ESCLUSIONE DAL PTR DEL FARMACO:**G03GA01 GONADOTROPINA CORIONICA – im, A/C RR****AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 242 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI SOGGETTI A NOTA AIFA 74"****DECISIONE DELLA CRF**

La CRF decide di:

- escludere dal PTR il principio attivo gonadotropina corionica perché la formulazione presente in PTR non è più disponibile sul mercato;
- aggiornare di conseguenza il Documento PTR n. 242 "Piano terapeutico regionale per la prescrizione dei farmaci soggetti a nota Aifa 74", eliminando contestualmente il riferimento ai nomi commerciali.

J05AG05 RILPIVIRINA – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista infettivologo)**INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione con altri medicinali antiretrovirali, nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti a partire dai 12 anni di età mai sottoposti a terapia antiretrovirale con una carica virale \leq 100.000 HIV-1 RNA copie/ml. Il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di rilpivirina."****DECISIONE DELLA CRF**

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione delle indicazioni terapeutiche di rilpivirina al trattamento in associazione con altri medicinali antiretrovirali di pazienti adolescenti a partire dai 12 anni di età, mai sottoposti a terapia antiretrovirale con una carica virale \leq 100.000 HIV-1 RNA copie/ml.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella seduta di luglio la CRF ha preso in esame le estensioni delle indicazioni d'uso del farmaco in pazienti adolescenti, tenendo conto dei seguenti elementi:

- si tratta di un farmaco già presente in PTR per la corrispondente indicazione terapeutica nell'età adulta per la quale la CRF si è già espressa, tenendo conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e derivanti da RCT di fase III e dai relativi studi di estensione (safety a lungo termine);
- l'estensione all'uso nella età adolescenziale del farmaco si basa principalmente su studi di farmacocinetica, volti a valutare la dose da utilizzare per garantire concentrazioni terapeutiche del farmaco nel paziente adolescente e a definirne la relativa tollerabilità e sicurezza.

Avendo esaminato le prove derivanti da tali studi, decide di inserire in PTR l'estensione di indicazioni di rilpivirina a partire dai 12 anni di età.

J05AX08 RALTEGRAVIR – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista infettivologo)**INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti, adolescenti, bambini e lattanti da 4 settimane di vita in poi."****DECISIONE DELLA CRF**

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della estensione delle indicazioni terapeutiche di raltegravir all'uso in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) a partire dai lattanti di 4 settimane di vita.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella seduta di luglio la CRF ha preso in esame le estensioni delle indicazioni d'uso del farmaco in pazienti pediatrici/adolescenti, tenendo conto dei seguenti elementi:

- si tratta di un farmaco già presente in PTR per la corrispondente indicazione terapeutica nell'età adulta per la quale la CRF si è già espressa, tenendo conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e derivanti da RCT di fase III e dai relativi studi di estensione (safety a lungo termine);

- l'estensione all'uso pediatrico del farmaco si basa principalmente su studi di farmacocinetica, volti a valutare la dose da utilizzare per garantire concentrazioni terapeutiche del farmaco nel paziente pediatrico/adolescente e a definirne la relativa tollerabilità e sicurezza.

Avendo esaminato le prove derivanti da tali studi, decide di inserire in PTR l'estensione delle indicazioni di raltegravir all'uso nell'ambito della HAART a partire dai lattanti di 4 settimane di vita.

L01XC02 RITUXIMAB (BIOSIMILARE: TRUXIMA®) – ev, H OSP

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare al III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione con chemioterapia.

La terapia di mantenimento con rituximab è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

Rituximab in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare al III-IV stadio che sono chemioresistenti o che sono alla loro seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.

E' indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione con chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Rituximab in associazione con chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso rituximab, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con rituximab più chemioterapia.

Artrite reumatoide

Rituximab in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), compresi uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Rituximab ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione con metotrexato.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Rituximab in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi attiva di grado severo con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA).”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento del biosimilare rituximab (Truxima®) in PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Truxima® è il primo biosimilare di rituximab in formulazione endovenosa, approvato con procedura centralizzata secondo la normativa per i prodotti medicinali biosimilari (Directive 2001/83/EC). Truxima® è stato studiato come biosimilare del prodotto di riferimento Mabthera®, approvato nel 1998 con registrazione comunitaria, per il dosaggio di 500 mg e per la stessa formulazione, concentrato per soluzione per infusione ev rituximab è un Anticorpo monoclonale chimerico che lega il CD20, espresso principalmente sulla superficie delle cellule B neoplastiche e normali.

L'autorizzazione EMA, come per ogni prodotto biosimilare, è avvenuta dopo 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.

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

L'esteso esercizio di comparabilità condotto da EMA ha riportato i risultati di seguito riportati.

Riguardo agli aspetti di qualità, l'EMA ha attestato la biosimilarità del Truxima® al Mabthera® o al Rituxan® (specialità medicinale di rituximab disponibile in USA) in relazione alla qualità della molecola, all'attività biologica e rispetto al meccanismo d'azione putativo che consentirebbe l'estrapolazione delle indicazioni.

Riguardo alle valutazioni di efficacia e sicurezza non cliniche, i risultati di farmacocinetica e farmacodinamica hanno mostrato che i parametri studiati [per la farmacodinamica (PD): affinità di legame, attività apoptotica, etc.; per la farmacocinetica (PK): AUC_{0-168} e C_{max}] si sono attestati nei range di biosimilarità predefiniti (+15%). Per quanto riguarda gli **studi clinici**, sono stati condotti **3 studi di fase I**: 2 in pazienti con artrite reumatoide (AR) e 1 su pazienti con linfoma follicolare con l'obiettivo di valutare la sicurezza, la PD/PK, l'efficacia. Inoltre sono stati condotti **2 studi clinici di fase III**: 1 in pazienti con artrite reumatoide e 1 in pazienti con linfoma follicolare, con l'obiettivo di valutare la comparabilità in termini di PK, PD, attività terapeutica, efficacia, sicurezza.

I risultati rispetto all'immunogenicità del rituximab, derivanti principalmente dagli studi condotti in pazienti con artrite reumatoide, hanno mostrato che gli anticorpi antifarmaco (ADA) non impattano sulla PD, sull'efficacia e sulla sicurezza nella maggior parte dei pazienti; si tratta nella maggior parte dei casi di anticorpi non neutralizzanti senza alcun significato clinico. Solo in un paziente è stata riportata la presenza di ADA neutralizzanti che ha portato ad una minore esposizione al farmaco e ad un'inadeguata deplezione delle cellule B.

Lo studio di fase III condotto in pazienti con AR in fase attiva secondo i criteri ACR, che non avevano risposto ad un trattamento con MTX per almeno 12 settimane, è un RCT in doppio cieco che aveva l'obiettivo di valutare l'equivalenza sulla PK e sull'efficacia (margine di equivalenza predefinito: +0.6) tra Truxima e l'originator (Rituxan/Mabthera), 1g ev ogni 2 settimane per 2 cicli, associati ad MTX (7,5-25 mg alla settimana per os o i.m.). Allo scopo lo studio era diviso in 2 parti:

- **Parte 1:** aveva l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza sulla PK (AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$, e C_{max}) dopo la 2° infusione durante il 1° ciclo di trattamento (nelle prime 24 settimane);
- **Parte 2:** aveva l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza terapeutica tra biosimilare e Mabthera/Rituxan in termini di efficacia [variazione rispetto al baseline del DAS28 (CRP) alla settimana 24].

Era prevista, inoltre un periodo di estensione, tuttora in corso, con l'obiettivo di valutare sicurezza ed immunogenicità tra biosimilare ed originator alla 52° settimana.

Risultati: la variazione del DAS28 a 24 settimane (esito primario) è stata pari a -2,13 punti nel braccio biosimilare e -2,09 con Rituxan®/Mabthera®, la differenza è risultata ampiamente entro i margini di equivalenza stabiliti, sia nell'analisi ITT che PP. La variazione media del punteggio DAS28 è risultata sovrapponibile tra biosimilare ed originator in tutte le osservazioni tra la settimana 0 e la 24.

Lo **studio di fase III condotto sui pazienti con linfoma follicolare** in stadio avanzato è uno studio randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'equivalenza sulla PK e la non inferiorità sull'efficacia di Truxima® rispetto a Rituxan®. 121 Pazienti con linfoma follicolare di grado 1-3a (secondo classificazione WHO2008) con almeno una massa tumorale non precedentemente irradiata, CD20+, stadio Ann Arbor III o IV, ECOG PS:0-2, adeguata funzionalità midollare, epatica e renale, sono stati randomizzati a ricevere (1:1) Rituximab biosimilare (CT-P10) 375 mg/m² al gg 1 del ciclo di 21 gg + CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone) oppure Rituximab (Rituxan® USA) 375 mg/m² al gg 1 del ciclo di 21 gg + CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone).

La **Parte 1** dello studio aveva come obiettivo primario la dimostrazione dell'equivalenza fra CT-P10 e Rituxan® sulla PK come AUC_{tau} (area under the serum concentration-time curve at steady state) e C_{maxSS} (maximum serum concentration at steady state) al Core Cycle 4.

Parte 2 aveva come obiettivo primario la **non inferiorità** di CT-P10 rispetto a Rituxan®, in termini di ORR (overall response rate, valutata come complete response [CR] + unconfirmed complete response [CRu] + partial response [PR]) al ciclo 8 (Core Study Period). Il margine di non inferiorità accettato era del -7%. Esiti secondari erano la valutazione di sicurezza e immunogenicità. La tempistica delle valutazioni era la risposta a 12 settimane (4 cicli) e 24 settimane (8 cicli). Lo studio è ancora in corso per gli altri esiti.

Risultati: la valutazione dell'ORR, esito primario, nella popolazione per protocol, ha mostrato un ORR del 97% e del 92.6% rispettivamente nei bracci rituximab biosimilare ed originator con una differenza del +4.3% [95%CI -4.14; 13.33] a favore del biosimilare (era consentito un margine di non inferiorità del -7%, stabilito sulla base di precedenti studi in cui la ORR con Rituxan® era del 81%-88% dopo 8 cicli di trattamento).

Farmacocinetica:

Per quanto riguarda gli esiti di farmacocinetica, il rapporto fra le medie geometriche tra le due specialità medicinali (Truxima e Rituxan/Mabthera) ricadeva nei margini di equivalenza previsti (80-125%), tale rapporto in relazione all'AUC₀₋₁₆₈ è stato di 100.25% e in relazione alla C_{max} di 100.67%.

Sicurezza:

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli studi clinici su Truxima hanno mostrato eventi avversi in linea con quelli già osservati per i prodotti di riferimento studiati nei pazienti con artrite reumatoide e linfomi Non Hodgkin (principalmente neutropenia, polmoniti, reazioni al punto di infusione).

L'EMA conclude che la biosimilarità in termini di efficacia clinica è dimostrata fra le due specialità medicinali nei pazienti con:

- artrite reumatoide in fase attiva non adeguatamente controllata dalla terapia con MTX;
- linfoma follicolare avanzato, rispetto al quale aggiunge che, dato il meccanismo d'azione condiviso per le patologie oncoematologiche, l'indicazione di Truxima per linfoma follicolare può essere estrapolata al NHL e alla LLC.

La CRF si è espressa favorevolmente sull'inserimento in PTR di Truxima® per l'indicazione Linfoma non-Hodgkin (LNH); rispetto alle altre indicazioni, in particolare: Leucemia linfatica cronica (LLC) e Artrite reumatoide decide di attendere un chiarimento relativamente allo stato di copertura brevettuale.

Inoltre la CRF ha preso in considerazione la parte di indicazioni di rituximab a carico dell'SSN tramite la legge 648/96, che costituiscono circa un 40-50% dell'uso totale di rituximab e ha deciso di attendere le decisioni degli organismi nazionali competenti prima di esprimere un parere.

L01XE10 EVEROLIMUS – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo, neuropsichiatra infantile), PT AIFA (cartaceo), PHT

INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC): everolimus è indicato per il trattamento di pazienti con astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC) che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico. L'evidenza è basata sull'analisi della variazione di volume del SEGA. Ulteriore beneficio clinico, come il miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, non è stato dimostrato.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per everolimus nel trattamento degli astrocitomi subependimali a cellule giganti (SEGA) associati a sclerosi tuberosa esprime parere favorevole all'inserimento di tale indicazione terapeutica in PTR.

La prescrizione del farmaco da parte degli specialisti che operano nei centri regionali per la diagnosi e la cura della sclerosi tuberosa dovrà avvenire nel rispetto dei criteri di eleggibilità definiti dalla Agenzia del Farmaco attraverso il piano terapeutico AIFA cartaceo. La erogazione è riservata alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI della CRF

La registrazione EMA di everolimus nel trattamento dei SEGA associati a sclerosi tuberosa (TSC) che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico si è basata principalmente sui risultati dello studio EXIST 1 (N = 117) in cui il farmaco si è dimostrato più efficace del placebo in termini di effetti sul volume delle lesioni: a 6 mesi dall'inizio della terapia la percentuale di pazienti con risposta confermata, ovvero con riduzione del volume totale di tutti i SEGA target di almeno il 50% rispetto al baseline, in assenza di peggioramento dei SEGA non target, di nuove lesioni ≥ 1 cm e di peggioramento dell'idrocefalo o di idrocefalo di nuova insorgenza, era pari al 35% con everolimus vs 0% con placebo (differenza assoluta 34,62 95% CI da 15,1 a 52,4).

Nella estensione dello studio in cui tutti i pazienti che hanno completato EXIST sono stati trattati con everolimus per una mediana di 47,1 mesi, la percentuale di responder al termine del periodo di osservazione era pari al 46,2%; il tasso di progressione è risultato pari al 12% dei pazienti circa mentre nessun paziente è stato sottoposto a chirurgia.

L01XE35 OSIMERTINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, radioterapista, pneumologo, internista), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).”

DECISIONE DELLA CRF

Nella Gazzetta Ufficiale n. 184 dell'8 agosto 2017 è stata pubblicata la determina di classificazione di osimertinib. Pertanto la CRF esprime parere favorevole all'inclusione del farmaco in PTR.

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Oncologie autorizzate dalla Regione tramite il Registro web based AIFA in accordo con le raccomandazioni elaborate dal GREFO per l'uso del farmaco nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR):

- Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), in progressione dopo un TKI, osimertinib deve essere utilizzato. *Raccomandazione Positiva Forte, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata ed un rapporto benefici/rischi favorevole.*

La prescrizione attesa in Regione Emilia Romagna è di circa 60 pazienti all'anno.

L04AA25 ECULIZUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da:

- Emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni.
- Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco eculizumab per le indicazioni terapeutiche rimborsate dal SSN.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nella seduta di luglio la CRF ha deciso di inserire in PTR eculizumab per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con EPN o SEUa. Si tratta di due condizioni rare in cui l'uso del farmaco è pratica corrente da molti anni.

L04AB02 INFLIXIMAB (BIOSIMILARE: FLIXABI®) ev, H/RRL.**INDICAZIONI TERAPEUTICHE:****Artrite reumatoide**

in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:

- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD disease-modifying anti-rheumatic drug), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.
- pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o con altri DMARD

Malattia di Crohn negli adulti

- trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.
- trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

Malattia di Crohn nei bambini

trattamento della malattia di Crohn grave in fase attiva nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una terapia nutrizionale primaria o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.

Colite ulcerosa

trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento del biosimilare infliximab (Flixabi®) in PTR.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Flixabi® è stato autorizzato mediante procedura centralizzata ed è il 3° prodotto a base di un biosimilare di infliximab disponibile in commercio (azienda produttrice: Samsung, distributore per l'Europa: Biogen) dopo Remsima® e Inflectra® (azienda produttrice: Celltrion, distributori per l'Europa: Mundipharma e Hospira, rispettivamente).

Flixabi® è stato studiato come biosimilare del prodotto di riferimento Remicade® (autorizzato nel 1999) e la biosimilarità è stata chiesta per le stesse indicazioni terapeutiche del suo originatore, per il suo stesso dosaggio (100 mg) e per la medesima formulazione farmaceutica (polvere per concentrato per soluzione per infusione). Il programma di sviluppo clinico di Flixabi® ha seguito le linee-guida generali per i farmaci biologici simili, sulla bioequivalenza, per gli aspetti qualitativi (su sostanza attiva e prodotto finito), immunogenetici e di cinetica clinica oltre al rispetto di LG specifiche per prodotti a base di anticorpi monoclonali (aspetti clinici e non clinici). Questo nuovo biosimilare ha dimostrato lo stesso profilo di qualità, efficacia e sicurezza di Remicade® in quanto ha soddisfatto l'esercizio di comparabilità richiesto da EMA.

Nello specifico la registrazione di Flixabi® si basa su un unico studio di fase 3 di equivalenza (margine + 15%) che ha valutato l'efficacia, la sicurezza, l'immunogenicità e la cinetica del biosimilare rispetto all'originatore in una popolazione di pazienti adulti (n=584 paz.) affetti da artrite reumatoide da più di 6 mesi. Il farmaco è stato somministrato per infusione: 3 mg/kg alla settimana 0, 2, 6 e quindi ogni 8 settimane fino alla 30° settimana in associazione con MTX a dosi stabili; da questo momento in poi era possibile incrementare la dose di 1,5 mg/kg ogni 8 sett. fino ad un massimo di 7,5 mg/kg.

Lo studio è durato complessivamente 52 settimane e ha valutato come esito 1° di efficacia la percentuale di pazienti con risposta ACR₂₀ alla 30° settimana (popolazione Per Protocol). Fra gli esiti 2° principali c'erano: la percentuale di pazienti con risposta ACR₅₀, ACR₇₀, DAS₂₈-ESR, la risposta secondo i criteri EULAR; la sicurezza:

eventi avversi, eventi avversi gravi - infezioni, TBC, reazioni avverse all'infusione fino alla 54° settimana; l'immunogenicità come determinazione degli ADA (anticorpi anti farmaco) prima di ogni infusione; la farmacocinetica. In questo studio Flixabi® ha dimostrato di essere equivalente al suo originator in quanto si è osservata una differenza nell'ACR₂₀ di -1,88% con un IC 95% tra -10,3% e +6,5 che non supera il margine predefinito di equivalenza del -15%. Tale risultato è stato successivamente confermato nella analisi ITT.

La risposta in termini di ACR₅₀ e ACR₇₀ (esiti 2°, popolazione PP) espressa come differenza percentuale vs il farmaco di riferimento è stata, rispettivamente, di -2,13 [IC95% da -10,7% a +6,4%] e di -0,25 [IC95% da -7,3% a +6,7%].

Alla 30° settimana una percentuale maggiore di pazienti trattati con Flixabi® ha sviluppato ADA rispetto al controllo, rispettivamente il 55,1% (158/287) vs il 49,7% (145/292) ma tale differenza non era statisticamente significativa. Questo aspetto è stato approfondito da EMA per valutare l'eventuale impatto di tale riscontro su efficacia (ACR_{20,50} e ACR₇₀ alla 30° e 54° settimana) e sicurezza (alla 54° settimana) del biosimilare attraverso un'analisi per sottogruppi. I risultati di questa analisi hanno mostrato che non ci sono differenze statisticamente significative sia fra i due sottogruppi di pazienti ADA positivi sia fra i sottogruppi ADA negativi del biosimilare e dell'originator, cioè a dire che la presenza di ADA induce una riduzione di efficacia, ma non in modo differente nel biosimilare rispetto all'originator.

Sulla base di questi risultati EMA ha autorizzato Flixabi® per tutte le indicazioni autorizzate per il suo originator, tuttavia alcuni componenti del CHMP (14 membri su 32 presenti) hanno espresso un parere divergente che si articola in 5 punti, pubblicato come appendix in coda al report di EMA.

Le motivazioni riportate in 5 punti sono così riassunte:

- Flixabi® sembra essere associato ad una maggiore incidenza di ADA rispetto a Remicade®. Questa differenza è stata osservata sia negli studi di fase 1 che in quelli di fase 3 e consapevoli che tale dato possa essere riferito al caso oppure ad una maggiore sensibilità del test di rilevazione ADA, non è stato dimostrato che tale differenza sia attribuibile ad un artefatto.
- nello studio di fase 3, nei pazienti con artrite reumatoide, l'efficacia di Flixabi®, pur mantenendosi all'interno dei margini predefiniti di equivalenza, la stima puntuale è stata costantemente inferiore a quella di Remicade®. Non è possibile con ragionevole certezza escludere che tale dato sia il risultato della maggiore incidenza di ADA.
- poiché i pazienti con artrite reumatoide studiati nell'RCT di fase 3 sono trattati contemporaneamente con immunomodulatori, possono presentare meno immunogenicità rispetto ai pazienti trattati con solo infliximab per altre indicazioni terapeutiche. Le conseguenze di qualsiasi differenza sull'incidenza di ADA e quindi l'impatto sull'efficacia per indicazioni diverse dall'artrite reumatoide non sono chiare.
- si ritiene che le incertezze sopra indicate dovrebbero essere risolte dal produttore prima della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- è considerata inadeguata la proposta del produttore di risolvere le incertezze legate all'immunogenicità con l'avvio di un studio di coorte osservazionale post-marketing nelle indicazioni di spondilite anchilosante e malattia di Crohn. Inoltre, è discutibile ritenere che uno studio osservazionale non randomizzato possa fornire dati per risolvere efficacemente queste incertezze.

L04AB04 ADALIMUMAB – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra)

INCLUSIONE IN PTR DELL'INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o siano candidati inappropriati alla terapia topica e alle fototerapie."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale l'estensione delle indicazioni di adalimumab al "trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o siano candidati inappropriati alla terapia topica e alle fototerapie".

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'efficacia di adalimumab nei bambini e adolescenti è stata valutata nell'ambito di un RCT in doppio cieco di confronto con metotrexato (MTX). Gli esiti co-primari dello studio erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che, a 16 settimane, raggiungeva:

- un PASI₇₅;
- un PGA score di 0 (scomparsa delle lesioni, «clear») o 1 (attività minima di malattia, «almost clear»).

Lo studio ha coinvolto 114 bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 18 anni e diagnosi di psoriasi a placche grave da più di 6 mesi, non adeguatamente controllata con la terapia topica (nei bambini a partire dai 12 anni un ulteriore criterio di eleggibilità era rappresentato dalla non risposta, intolleranza o controindicazione alla fototerapia).

L'obiettivo era di dimostrare la superiorità di adalimumab alla dose di 0,8 mg/kg (alla settimana 0, 1 e poi a settimane alterne) rispetto al MTX (0,1 mg/kg fino ad un massimo di 7,5 mg la 1° settimana, poi 0,4 mg/kg fino ad un massimo di 25 mg alla settimana).

I due esiti primari sono stati valutati secondo il seguente ordine gerarchico:

- risposta PASI₇₅ alla settimana 16;
- raggiungimento di un PGA score alla settimana 16.

Risposta PASI₇₅ alla settimana 16: la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'esito è risultata significativamente maggiore con adalimumab rispetto a MTX: rispettivamente il 57,9% dei pazienti vs il 32,4% ha raggiunto tale esito [differenza assoluta MTX vs adalimumab -25%, 95% CI da -47,2 a -3,7].

Raggiungimento di un PGA score di 0 o 1 alla settimana 16: non è risultata statisticamente significativa la differenza tra i due trattamenti nella percentuale di pazienti che a 16 settimane aveva raggiunto l'esito (differenza assoluta MTX vs adalimumab: -20%, 95% CI da -42,2 a +2,2). Va tuttavia considerato che si tratta di uno studio di piccole dimensioni.

Tenuto conto dei risultati dello studio e sentito il parere del GdL sui farmaci biologici in dermatologia e reumatologia la CRF decide di inserire tale indicazione terapeutica in PTR, in analogia con quanto già deciso per l'adulto.

L04AC03 ANAKINRA – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, pediatra, immunologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in adulti, adolescenti, bambini e infanti di età ≥ 8 mesi con un peso corporeo ≥ 10 kg per il trattamento delle Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS), tra cui:

- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica, infantile, neurologica, cutanea, articolare (CINCA)
- Sindrome di Muckle-Wells (MWS)
- Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS).”

L04AC08 CANAKINUMAB – sc, H RR, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.

INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento [a partire dai 2 anni di età] delle sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di inserire in PTR la indicazione nel trattamento delle CAPS di:

- anakinra in pazienti a partire dagli 8 mesi di età e da un peso di almeno 10 kg
- di canakinumab a partire dai 2 anni di età e un peso di 7,5 kg.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) sono un gruppo di malattie rare, nel trattamento delle quali l'uso di anakinra e canakinumab è ormai prassi corrente.

Questa decisione viene assunta in modo da allineare il PTR rispetto ai farmaci per il trattamento di malattie rare utilizzati da tempo dalle Aziende sanitarie ma finora non inseriti nel Prontuario, nel caso di anakinra, o di allineare le indicazioni presenti in PTR alle estensioni attualmente negoziate per canakinumab.

Rimangono invariate le modalità di prescrizione e di dispensazione in essere per i due farmaci.

M09AX03 ATALUREN – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri specialistici individuati dalle regioni)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della distrofia muscolare di Duchenne dovuta a mutazione nonsense nel gene della distrofina (nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD) nei pazienti deambulanti di età pari o superiore a 5 anni. L'efficacia non è stata dimostrata nei pazienti non deambulanti. La presenza di una mutazione nonsense nel gene della distrofina deve essere stabilita mediante analisi genetiche.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di ataluren per il “trattamento della distrofia muscolare di Duchenne dovuta a mutazione nonsense nel gene della distrofina (nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD) nei pazienti deambulanti di età pari o superiore a 5 anni”.

In accordo con i clinici responsabili dei Centri per il trattamento della malattia di Duchenne, la CRF ha inoltre individuato i seguenti criteri per considerare l'opportunità di proseguire il trattamento:

- perdita del cammino al controllo trimestrale oppure
- declino > 50% al 6MWT in 6 mesi.

La prescrizione del farmaco deve avvenire da parte dei Centri per il trattamento della Malattia di Duchenne individuati dalla regione e la erogazione è riservata alla sola Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La registrazione, avvenuta come conditional approval mediante procedura centralizzata, di ataluren per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) dovuta a mutazione nonsense nel gene della distrofina (nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD) nei pazienti deambulanti di età pari o superiore a 5 anni, si è basata principalmente sui risultati di uno studio di fase II controllato con placebo [Studio PTC124-GD-007-DMD, Bushby K et al. Muscle & Nerve 2014].

Tale studio è durato 48 settimane e ha confrontato ataluren [due dosaggi: 10 mg/kg + 10 mg/kg + 20 mg/kg al giorno (A40, poi registrato) e 20 mg/kg + 20 mg/kg + 40 mg/kg al giorno (A80, non registrato)] con placebo ed ha arruolato 174 bambini di età ≥5 anni (mediana: 8 anni), con mutazione nonsense documentata geneticamente nel gene della distrofina, onsets dei sintomi di distrofinopatia entro i 9 anni, elevati livelli di CK sierica e difficoltà deambulatorie ma ancora in grado di camminare per almeno 75 metri senza assistenza nel walking test in 6 minuti (6-MWT) eseguito allo screening. I partecipanti sono stati stratificati per età, uso di glucocorticoidi e esito del test di screening 6-MWT (distanza percorsa al 6-MWT, 6MWD).

Il CHMP aveva, inoltre, richiesto uno studio di fase III confermativo che è stato pubblicato in esteso alla fine del 2015 [Studio PTC124-GD-020-DMD; McDonald CM et al Lancet July 17, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2)]. Si tratta di un RCT in cui A40 è stato confrontato con placebo in 228 pazienti deambulanti di età compresa tra 7 e 16 anni con una 6MWD di almeno 150 m e pari o inferiore all'80% dell'atteso per età ed altezza. Si tratta di una popolazione di pazienti considerata in evoluzione (decline phase) sulla base dei dati relativi alla storia naturale della malattia.

Principali risultati dei due studi:

Studio PTC124-GD-007-DMD (fase II):

La differenza tra ataluren e placebo nella variazione del 6MWD vs baseline a 48 settimane (esito 1° dello studio) è risultata non statisticamente significativa (differenza media per A40, il dosaggio registrato: 26,4 metri, 95% CI da -4,2 a +57,1, p=0,16).

In base ai risultati di una analisi per sottogruppi prepianificata, tale differenza è, tuttavia, risultata statisticamente significativa per A40 nel sottogruppo di pazienti definito in “decline phase” ovvero nei pazienti di età tra 7 e 16 anni, con un 6MWD al baseline $\leq 80\%$ dell’atteso e ≥ 150 m (63 pazienti, il 36% dei pazienti arruolati), in trattamento stabile con corticosteroidi (differenza media: 49,9 m, $p = 0,0096$).

Su tale presupposto sono stati definiti i criteri di eleggibilità dello studio di fase III confermativo, del quale a seguire si riportano i principali risultati:

Studio PTC124-GD-020-DMD (fase III):

La differenza tra ataluren 40 e placebo nella variazione media del 6MWD a 48 settimane vs baseline non è risultata statisticamente significativa (differenza: 13 m, 95% CI da $-7,4$ a $+33,4$).

Anche in questo studio era prepianificata una analisi per sottogruppi sulla base della 6MWD. In particolare, è stato specificamente valutato il sottogruppo di pazienti con 6MWD al baseline ≥ 300 m a < 400 m (43% dei pazienti arruolati).

In questo sottogruppo la differenza tra A40 e placebo è stata pari a 42,9 m (95% CI da $+11,8$ m a $+74,0$ m), una differenza statisticamente significativa. La differenza è risultata numericamente inferiore e non statisticamente significativa sia nel sottogruppo di pazienti in cui la 6MWD al baseline era < 300 m che nei pazienti in cui era ≥ 400 m.

Il report dello studio di fase III ha, inoltre, ricompreso anche la metanalisi dei risultati relativi ai propri pazienti a cui sono stati aggiunti i risultati del sottogruppo in decline phase dello studio di fase II sopra descritto (63 pazienti). In questa analisi, la differenza tra A40 e placebo nella variazione della 6MWD (senza alcuna sottoclassificazione) è risultata statisticamente significativa e pari a 21 m (95% CI da $+3,4$ m a $+38,8$ m).

Tenuto conto del carattere progressivo della malattia e della sostanziale assenza di terapie alternative dopo aver valutato le prove di efficacia disponibili, che sembrano indicare in un sottogruppo di pazienti con malattia in evoluzione ma ancora deambulanti un possibile effetto sulla capacità di deambulazione, la CRF ha deciso di inserire ataluren in PTR concordando con i clinici dei Centri per la cura della malattia di Duchenne i criteri clinici sulla base dei quali valutare l’opportunità di proseguire il trattamento.

R03BB04 TIOTROPIO BROMURO – inal, A RR

NON INCLUSIONE IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti adulti con asma, che sono al momento trattati con la combinazione di mantenimento a base di corticosteroidi per via inalatoria (budesonide ≥ 800 mcg/giorno o equivalente) e beta-2-agonisti a lunga durata d’azione, che hanno manifestato una o più riacutizzazioni gravi nel corso dell’ultimo anno.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza per il tiotropio MDI nel trattamento add on dell’asma non adeguatamente controllato dalla terapia con ICS + LABA, ritiene al momento di non inserire l’indicazione in PTR.

Tale decisione è motivata dalle seguenti considerazioni:

- la rilevanza clinica dell’effetto del farmaco sui parametri spirometrici non può essere considerata conclusiva in quanto i due studi attualmente disponibili mostrano risultati verso placebo di entità diversa. Le differenze osservate solo in uno studio sono da considerare clinicamente percepibili;
- rispetto agli esiti ritenuti clinicamente importanti (endpoint hard: tempo alla prima riacutizzazione), la pooled analysis degli studi, condotta al momento in cui almeno il 25% dei pazienti aveva avuto la prima riacutizzazione grave, mostra risultati al limite della significatività statistica;
- l’analisi degli eventi avversi che comprendono fra l’altro importanti esiti fra cui le riacutizzazioni d’asma, non presenta valutazioni statistiche.

Tale decisione verrà riconsiderata al momento in cui saranno disponibili nuove prove di efficacia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’efficacia di tiotropio respimat (tiotropio MDI) nel trattamento add on dell’asma non adeguatamente controllato dalla terapia con dosi medio-alte di un corticosteroide inalatorio (ICS) + un beta2-agonista a lunga durata d’azione (LABA) è stata valutata nell’ambito di 2 RCT multicentrici, in doppio cieco, durati 48 settimane e pubblicati come unico report, in cui il farmaco è stato confrontato con placebo.

I due studi hanno arruolato un totale di 912 pazienti adulti con un FEV₁ medio prebroncodilatatore pari al 54,8% e postbroncodilatatore pari al 62,2% dell'atteso. Di questi, l'80,9% aveva avuto nell'anno precedente 1-2 riacutizzazioni che avevano richiesto l'uso di steroidi sistemici, il 14% da 3 a 5 e il 5% più di 5.

Gli esiti co-primari dei due studi (trial 1 e trial 2) erano rappresentati dalla variazione media del FEV₁ al picco e a valle alla settimana 24 vs baseline e dal tempo alla prima riacutizzazione grave, valutato solo nell'analisi per protocol e solo sui pooled data dei due studi a 48 settimane.

In entrambi gli studi tiotropio MDI è risultato significativamente più efficace del placebo nell'aumentare il FEV₁ pre- e post-broncodilatatore ma la differenza rispetto al placebo è risultata clinicamente percepibile (ovvero, superiore a 100 ml, considerata convenzionalmente la differenza minima percepibile dal paziente) solo in uno dei 2 studi. Nel trial 2 la differenza tra tiotropio MDI e placebo è stata pari a 154 ml al picco e 111 ml a valle; nel trial 1 tale differenza a picco e valle è risultata, rispettivamente, di 86 e 88 ml, quindi ampiamente inferiore ai 100 ml.

Il tempo alla prima riacutizzazione, misurato al momento in cui almeno il 25% dei pazienti aveva avuto la prima riacutizzazione grave, è stato di 282 giorni con tiotropio MDI rispetto a 226 giorni con placebo (HR 0,79; 95% CI da 0,62 a 1,00). Poiché meno del 50% dei pazienti in entrambi i gruppi ha avuto una riacutizzazione grave – rispettivamente il 26,9% dei pazienti nel gruppo tiotropio MDI ed il 32,8% dei pazienti nel braccio placebo – non è stato possibile calcolare il tempo mediano all'evento.

La frequenza degli eventi avversi è risultata nel complesso simile tra i gruppi; gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati: asma (40% circa dei pazienti complessivi trattati con tiotropio MDI nei 2 studi, e 51% circa di quelli che hanno ricevuto il placebo, di cui grave rispettivamente nel 3,8% e 4,6%) e riduzione del picco del flusso espiratorio (20% circa dei pazienti con tiotropio MDI e 27% circa dei pazienti con placebo, complessivamente nei 2 studi); l'1,8% dei pazienti con tiotropio MDI ha segnalato xerostomia vs lo 0,7% dei pazienti con placebo. Nessuna di tali differenze è stata valutata da un punto di vista statistico.

R03DX09 MEPOLIZUMAB – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti pneumologo, allergologo, immunologo), PT AIFA (cartaceo), PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adulti.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento di mepolizumab in PTR per la “terapia aggiuntiva dell'asma grave eosinofilo refrattario in pazienti adulti”.

La Commissione tenuto conto dei seguenti elementi:

- in PTR è presente un anticorpo monoclonale, omalizumab, per il trattamento dell'asma allergico grave refrattario;
- esiste una sovrapposizione parziale tra le popolazioni di pazienti che presentano asma IgE-mediato e ipereosinofilia, sovrapposizione osservabile anche negli studi in cui 1/3 dei pazienti trattati con mepolizumab erano stati trattati in precedenza con omalizumab;
- nell'ambito dell'approccio a gradini del trattamento dell'asma, le principali LG internazionali (es. GINA, aggiornamento 2017) collocano entrambe gli anticorpi monoclonali attualmente disponibili (omalizumab e mepolizumab) allo Step 5, in add on alla terapia ottimizzata con ICS ad alte dosi + almeno un altro controller (es. un LABA), prevedendone la prescrizione da parte dello specialista in base all'anamnesi del paziente di asma IgE-mediato o asma eosinofilo, rispettivamente;
- i due farmaci, pur avendo meccanismi d'azione diversi, condividono il rischio di reazioni sistemiche acute e ritardate, tra cui reazioni di ipersensibilità che impongono una somministrazione sc controllata e il monitoraggio dei pazienti trattati;
- per omalizumab era stato definito un Piano terapeutico regionale che individuava i pazienti eleggibili al trattamento e i criteri per la prosecuzione dello stesso, a partire dal Piano AIFA cartaceo [Doc. PTR n.218*] e ne è stata prevista l'erogazione esclusiva tramite la distribuzione diretta, ai fini del monitoraggio della prescrizione (vedi Determina di aggiornamento del PTR n° 6469 del 15.05.2014);
- mepolizumab presenta un Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento e ne prevede la rivalutazione semestrale ai fini della prosecuzione.

La prescrizione di mepolizumab va ricondotta alle strutture di pneumologia, anche con competenza

allergologica, delle Aziende sanitarie, che hanno esperienza nell'uso degli anticorpi monoclonali nel trattamento add on dell'asma grave. La erogazione di mepolizumab, in analogia con quanto già avviene per omalizumab, è riservata alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Mepolizumab (MEPO) è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega all'IL-5, bloccando una delle vie di regolazione degli eosinofili circolanti e tissutali. Una eccessiva produzione di IL-5 a livello delle vie aeree è stata specificamente riportata nei pazienti con asma eosinofilo.

Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea, ad una posologia fissa (100 mg ogni 4 settimane).

La registrazione si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT di fase III (DREAM, MENSA e SIRIUS), dei quali due (MENSA e SIRIUS) hanno valutato la via di somministrazione sottocutanea ed il terzo (DREAM) la via ev, poi non registrata.

Lo studio MENSA ha incluso 576 pazienti con asma eosinofilo grave non controllato dalla terapia con un ICS ad alte dosi + un controller aggiuntivo. Al termine delle 32 settimane di trattamento MEPO è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre il tasso annualizzato di riacutizzazioni (esito primario dello studio): le riacutizzazioni hanno avuto una frequenza di 1,74 per anno con placebo e 0,83 con MEPO sc, RR 0,53, 95% CI da 0,36 a 0,65].

Lo studio SIRIUS ha valutato l'efficacia di MEPO vs placebo in termini di "risparmio" del corticosteroide orale in 135 pazienti con asma eosinofilo grave refrattario alla terapia inalatoria massimale, trattati continuativamente con OCS. Al termine delle 24 settimane di riduzione della dose dello steroide orale, si è osservata una modesta riduzione della dose dell'OCS con MEPO: il 63% dei pazienti ha ridotto la dose dell'OCS nel gruppo MEPO vs il 45% nel braccio placebo. Nel 54% dei pazienti con MEPO vs il 33% con placebo la riduzione è stata pari ad almeno il 50% e nel 54% vs il 32%, rispettivamente, la dose dell'OCS è stata ridotta a 5 mg/die o meno di prednisone, mentre la differenza tra i bracci nella percentuale di pazienti che hanno sospeso l'OCS non è risultata statisticamente significativa.

In base ai dati disponibili per un periodo di esposizione massimo di circa 17 mesi, il trattamento continuativo con MEPO sembra essere complessivamente ben tollerato.

Sono comunque stati segnalati, in analogia con quanto già osservato con omalizumab, casi rari di reazioni di ipersensibilità di tipo IV ritardate anche dopo somministrazioni ripetute del farmaco.

S01LA04 RANIBIZUMAB – ivtr, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INSERIMENTO IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato negli adulti per il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV)."

S01LA05 AFLIBERCEPT – ivtr, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INSERIMENTO IN PTR DELLA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento negli adulti della compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (Choroidal NeoVascularisation, CNV miopica)"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-VEGF ranibizumab e aflibercept nel trattamento della compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale (CNV), decide di inserire in PTR tale indicazione per entrambi i farmaci, nel rispetto dei criteri di eleggibilità previsti per ciascuno dal relativo registro web AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per ranibizumab ed aflibercept nel trattamento della compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale (CNV).

In particolare:

- Ranibizumab:

La registrazione di ranibizumab nel trattamento della CNV miopica mediante procedura centralizzata (anno 2013) si è basata sui risultati di un RCT principale di fase III (Studio RADIANCE), multicentrico, in doppio cieco, di superiorità durato 12 mesi in cui l'anti-VEGF è stato confrontato con la terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina (N = 277 pazienti, randomizzazione 2:2:1). I pazienti trattati con ranibizumab erano suddivisi in 2

gruppi: nel Gruppo I la risomministrazione del farmaco dopo il mese 1 era basata sul criterio della acuità visiva, mentre nel Gruppo II su un criterio di attività della malattia. Nel gruppo PDT dal mese 3 al mese 11 era consentita a discrezione dello sperimentatore la somministrazione di ranibizumab secondo il criterio di attività della malattia, con o senza la prosecuzione della PDT.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione media della acuità visiva (BCVA) dal baseline al periodo compreso tra i mesi 1 e 3, espressa come numero di lettere ETDRS; la variazione a 12 mesi era un esito secondario.

Ranibizumab si è dimostrato più efficace della PDT: al 3° mese nel gruppo I la variazione vs baseline della BCVA è stata di $10,5 \pm 8,2$ lettere ETDRS e nel gruppo II di $10,6 \pm 7,3$ lettere ETDRS vs $2,2 \pm 9,5$ lettere ETDRS nel gruppo PDT, la differenza era statisticamente significativa.

Il beneficio osservato con ranibizumab si è mantenuto anche a 12 mesi: nel gruppo I la variazione vs baseline della BCVA era pari a $13,8 \pm 11,4$ lettere ETDRS e nel gruppo II a $14,4 \pm 10,2$ lettere ETDRS.

Nel gruppo PDT, dove dal terzo mese era possibile aggiungere o sostituire la terapia fotodinamica con ranibizumab (38/55 pazienti hanno ricevuto ranibizumab dal 3° mese e 2/55 prima del 3° mese), la variazione media della BCVA a 12 mesi è stata di $9,3 \pm 11,3$ lettere. La differenza tra i gruppi I e II ed il gruppo PDT era statisticamente significativa.

La somministrazione dell'antiVEGF secondo il criterio della acuità visiva è risultata non inferiore alla somministrazione secondo il criterio della attività di malattia; il numero mediano di iniezioni intravitreali è stato di 4 nel gruppo I e di 2 nel gruppo II.

Recentemente (ottobre 2016) il farmaco ha ottenuto da EMA l'estensione di indicazioni al trattamento della CNV da cause diverse dalla miopia e dalla degenerazione maculare. Si tratta di una serie di condizioni rare (es. strie angioidi, corioretinopatia centrale sierosa, CNV idiopatica, ecc.) per le quali non esiste in genere alcuna opzione terapeutica e ad insorgenza in età giovanile.

La registrazione è avvenuta in base ai risultati dello studio MINERVA, un RCT durato 12 mesi in cui ranibizumab è stato confrontato con la sham injection dimostrandosi superiore nel migliorare la BCVA al 2° mese vs baseline. Lo studio non è attualmente pubblicato in esteso.

Nell'ultima determina relativa alla rinegoiazione di ranibizumab, AIFA riporta tale indicazione terapeutica per la quale però il Registro web non ne consente la prescrizione.

- Aflibercept:

La registrazione di aflibercept per il trattamento della CNV secondaria a miopia patologica si è basata sui risultati dello studio MYRROR, un RCT di fase III in doppio cieco, multicentrico, durato 48 settimane in cui il farmaco è stato confrontato con la sham injection (N = 122).

L'esito primario era rappresentato dalla variazione della BCVA a 24 settimane vs baseline.

Aflibercept è risultato superiore alla sham injection: la variazione vs baseline della BCVA a 24 settimane è stata di +12,1 lettere nel braccio aflibercept vs -2 lettere nel braccio sham injection; il beneficio si è mantenuto a 48 settimane (+13,5 lettere vs +3,9 lettere, rispettivamente).

Revisioni sistematiche:

Una revisione sistematica Cochrane pubblicata nel 2016 ha valutato efficacia e sicurezza degli antiVEGF disponibili (bevacizumab, aflibercept e ranibizumab) nel trattamento della CNV associata a miopia patologica. La revisione ha incluso complessivamente 6 RCT, per un totale di 594 pazienti (1 solo occhio per paziente), tra cui gli studi RADIANCE e MYRROR, a che rappresentano quelli di maggiori dimensioni (399 pazienti complessivi su 594).

Gli esiti primari erano rappresentati dalla variazione media della BCVA e dalla percentuale di pazienti con un guadagno di almeno 3 linee nella BCVA a 12 mesi dal trattamento; gli eventi avversi sono stati valutati tra gli esiti secondari.

I confronti hanno riguardato:

- la terapia con antiVEGF vs la PDT con verteporfina;
- la terapia con antiVEGF vs la sham injection.

Gli antiVEGF sono risultati più efficaci della PDT con verteporfina (3 RCT, 263 pazienti). In particolare, per ranibizumab la differenza vs PDT a 1 anno dal trattamento è stata di -0,10 logMAR che corrisponde a 1,25 decimi (studio RADIANCE); una percentuale significativamente maggiore di pazienti con l'antiVEGF ha

guadagnato almeno 3 linee (RR 1,58, 95% CI 1,04 a 2,40; NNT = 5).

MYRROR è l'unico RCT incluso che ha confrontato un antiVEGF (aflibercept) vs sham injection ma è durato 48 settimane.

A 6 mesi la differenza con la sham nella variazione della BCVA è stata pari a -0,28 logMAR (95%CI da -0,36 a -0,21) che corrispondono a 2 decimi. La percentuale di pazienti che hanno recuperato almeno 3 linee di acuità visiva è risultata significativamente maggiore con aflibercept vs sham injection (RR 4,02, 95% CI da 1,33 a 12,15).

La frequenza di eventi avversi sistemici e oculari gravi legati alla somministrazione di antiVEGF è risultata sovrapponibile al comparator.

I documenti PTR n. n. 218, n. 242*, n. 303* 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/>)*

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/2017/18907

IN FEDE

Antonio Brambilla