

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica: DETERMINAZIONE n° 9658 del 20/06/2016

Proposta: DPG/2016/10074 del 17/06/2016

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO MAGGIO 2016 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: 20/06/2016

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.56 del 26 gennaio 2015, n. 193 del 27 febbraio 2015, n. 335 del 31 marzo 2015, n 270 dell'1 marzo 2016, n. 622 del 28 aprile 2016;

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 l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con determinazione n. 8419 del 26 maggio 2016;
- che il 12 maggio 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 12 maggio 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

A10BD20 EMPAGLIFOZIN + METFORMINA – os, A/RRL, PHT, PT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo della glicemia:

- in pazienti non adeguatamente controllati alla massima dose tollerata della sola metformina
- in pazienti non adeguatamente controllati con metformina associata con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina
- in pazienti già in trattamento con l'associazione di empaglifozin e metformina in compresse distinte”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di inserire in PTR l'associazione di empaglifozin con metformina, in analogia con quanto già deciso in precedenza per le altre associazioni precostituite di SGLT2 inibitori con metformina.

A10BX14 DULAGLUTIDE – os, A/RRL, PHT, PT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in:

- monoterapia: quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni;
- terapia di associazione: in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N.279 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DI DULAGLUTIDE”.

AGGIORNAMENTO DEI DOCUMENTI PTR N.173 “LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N. 5: NUOVI FARMACI PER LA CURA DEL DIABETE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A INCRETINO-MIMETICI (DPP-4 E GLP-1 A.) E GLIFLOZINE (SGLT-2 I.)” e DOC PTR N.230 “PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI INCRETINE/INIBITORI DPP-4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 2”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione di dulaglutide in PTR con la relativa Scheda di valutazione, Documento PTR n.279*.

L'uso del farmaco dovrà avvenire in accordo con le raccomandazioni riportate nel documento “Linee guida terapeutiche n. 5: Nuovi farmaci per la cura del diabete, con particolare riferimento a incretino-mimetici (DPP-4 e GLP-1 a.) e gliflozine (SGLT-2 i.)”, Documento PTR n.173*, aggiornamento a maggio 2016.

Analogamente agli altri GLP-1 analoghi, la prescrizione dovrà avvenire attraverso il Piano terapeutico regionale, Documento PTR n.230* aggiornato, che include dulaglutide e la cui validità viene estesa ad un massimo di un anno, per ragioni organizzative. La erogazione è riservata alla distribuzione diretta.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Dulaglutide è stata autorizzata da EMA nel trattamento del DM2:

- in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti, inclusa insulina in assenza di un adeguato controllo glicemico con questi farmaci,
- in monoterapia quando l'uso di MTF è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni,

ma è rimborsata dal SSN solo in associazione con farmaci ipoglicemizzanti orali (duplice e triplice terapia). In sintesi, di seguito le prove di efficacia e sicurezza.

Dulaglutide ha ottenuto l'indicazione al trattamento del DM tipo 2 in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti, in assenza di un adeguato controllo glicemico con questi farmaci e mediante procedura centralizzata, sulla base dei risultati di 3 RCT registrativi principali, gli studi:

- AWARD 1 in *add on* a metformina (MTF) e pioglitazone (PIO) (triplice terapia);
- AWARD 5 e AWARD 6 in *add on* a metformina (duplice terapia).

AWARD 1 è un RCT che ha valutato due dosi di dulaglutide sottocute (0,75 mg e 1,5 mg QW) con l'obiettivo di dimostrare la superiorità verso placebo e la non inferiorità nei confronti di exenatide a rilascio immediato (10 mg BID) in pazienti con DM2 in terapia con le dosi massime tollerate di MTF e PIO.

Gli RCT AWARD 5 e AWARD 6 sono studi di non inferiorità in pazienti non controllati dalla sola dieta + l'esercizio fisico e dalla terapia con ipoglicemizzanti orali. In questi RCT dulaglutide sc (0,75 mg e 1,5 mg QW) si è confrontata con sitagliptin 100 mg/die per via orale (AWARD 5) e con liraglutide sc 1,8 mg/die, alla dose di 1,5 mg QW (AWARD 6).

L'esito primario valutato in tutti gli studi (a 26 o 52 settimane) è la variazione percentuale di HbA1c dal baseline; i principali esiti secondari sono la riduzione di glicemia a digiuno (mg/dl), la % di pazienti a target glicemico (<7% e ≤ 6,5%) e la variazione di peso rispetto al baseline (Kg).

Principali risultati:

Esito primario (variazione % di emoglobina glicata dal baseline):

- ✓ nello studio AWARD 1 entrambi i dosaggi di dulaglutide hanno dimostrato di essere superiori a exenatide a rilascio immediato a 26 settimane (la differenza assoluta è < 1%);
- ✓ nello studio AWARD 5 dulaglutide ha dimostrato la superiorità rispetto a sitagliptin e la non inferiorità rispetto a liraglutide nell'AWARD 6; l'esito veniva valutato a 52 e 26 settimane di trattamento rispettivamente nell'AWARD 5 e 6.

Esiti secondari:

- ✓ con dulaglutide un 25% in più di pazienti ha raggiunto il target glicemico prefissato (<7% o ≤ 6,5%);
- ✓ la variazione di peso ottenuta con dulaglutide era:
 - sovrapponibile a quella ottenuta con exenatide a rilascio immediato (circa 1 Kg);
 - maggiore rispetto a sitagliptin (+1,5 Kg);
 - inferiore rispetto a liraglutide (-0,7 Kg).

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente riportati negli studi clinici sono quelli attesi per questa classe di farmaci (analoghi del GLP-1) e correlati al loro meccanismo d'azione (rallentamento dello svuotamento gastrico). Fra i più comuni sono stati segnalati: nausea, vomito, diarrea e diminuzione dell'appetito. Nel caso specifico di dulaglutide la frequenza della nausea è stata maggiore nelle prime due settimane di trattamento per ridursi nelle settimane successive.

Non sono emerse negli studi particolari criticità per quanto riguarda gli eventi avversi più preoccupanti associati all'uso di incretine, ovvero le pancreatiti e le neoplasie della tiroide; tuttavia è da considerare che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve e hanno arruolato una popolazione giovane di pazienti, pertanto mancano informazioni a lungo termine sul suo profilo di sicurezza.

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 del Doc. PTR n.229*. L'aggiornamento è disponibile sul sito ER Salute, alla pagina del PTR ed inviato ai Centri prescrittori, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici.

INSERIMENTO IN PTR DEI DOCUMENTI ELABORATI DAL GReFO:

- DOC PTR N.280 "FARMACI PER IL MELANOMA AVANZATO, NON RESECABILE O METASTATICO. PRIMA LINEA DI TERAPIA".
- DOC PTR N.281 "FARMACI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC), AVANZATO, SECONDA LINEA DI TERAPIA".
- DOC PTR N.282 "FARMACI PER IL TUMORE NEUROENDOCRINO DEL PANCREAS (PNET), METASTATICO O NON OPERABILE, IN PROGRESSIONE DI MALATTIA".
- DOC PTR N.283 "REGORAFENIB. TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST), TERZA LINEA DI TERAPIA".
- DOC PTR N.284 "RAMUCIRUMAB. CARCINOMA GASTRICO IN PROGRESSIONE DOPO CHEMIOTERAPIA CON PLATINO E FLUOROPIRIMIDINE (SECONDA LINEA)".
- DOC PTR N.285 "LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC), I E II LINEA DI TERAPIA. IDELALISIB+RITUXIMAB, IBRUTINIB".

- DOC PTR N.286 "LINFOMA MANTELLARE, RECIDIVATO O REFRATTARIO, DOPO UNA PRIMA LINEA DI TERAPIA. IBRUTINIB, TEMSIROLIMUS".

- DOC PTR N.287 "LINFOMA FOLLICOLARE REFRATTARIO (LF). IDELALISIB, IBRITUMUMAB TIUXETANO".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR i documenti n.280*, n.281*, n.282*, n.283*, n.284*, n.285*, n.286*, n.287*; le cui raccomandazioni e relativi farmaci erano già stati precedentemente inseriti con determinazioni n. 8419 del 26/05/2016, n.5803 del 12/04/2016, n.3783 del 11/03/2016 e n.2447 del 19/02/2016.

AGGIORNAMENTO DOCUMENTO PTR N.154 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL MEDICINALE PLERIXAFOR".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole al recepimento delle variazioni dei criteri di eleggibilità apportati al registro web AIFA di plerixafor.

La scheda di valutazione del farmaco, Documento PTR n.154*, è stata aggiornata sulla base della decisione assunta.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

È pervenuta alla segreteria della CRF una lettera con la quale la Ditta ha informato la Commissione:

- delle modifiche apportate ai criteri di eleggibilità al trattamento con plerixafor del registro web AIFA: in particolare:

- l'aggiunta tra i criteri di eleggibilità al trattamento del criterio "pazienti "poor mobilizer": con un livello di CD34+ circolanti inferiore a 20/mcL nella giornata nella quale dovrebbe essere iniziata la raccolta aferetica";
- la modifica del dosaggio di G-CSF utilizzato nei 4 giorni che precedono la somministrazione di plerixafor (attualmente è individuata una dose di 5-10 mcg/kg, in luogo della precedente pari a 10 mcg/kg, a riflettere la posologia riportata attualmente nella scheda tecnica di filgrastim;

Dalla rivalutazione della CRF sono emersi i seguenti elementi:

- dalla data della precedente valutazione ad oggi non sono state pubblicate nuove prove di efficacia e sicurezza;
- le modifiche apportate al registro AIFA ampliano i criteri con cui vengono definiti i pazienti poor mobilizer candidabili alla terapia con plerixafor: prima venivano inclusi i pazienti che avevano fallito almeno un tentativo di mobilitazione con G-CSF, ora anche i pazienti che hanno livelli di CD34+ circolanti ≤ 20 cellule/mcl nel giorno della aferesi.

Nelle conclusioni della scheda di valutazione del farmaco la CRF era stata più restrittiva, considerando un livello di CD34+ ≤ 10 cellule/mcl, tenendo conto dei criteri utilizzati dai Centri trapianto della Regione Emilia Romagna.

N04BD03 SAFINAMIDE – os, A/RR, PT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson idiopatica come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa (L-dopa) in monoterapia o in associazione ad altri medicinali per la malattia di Parkinson in pazienti fluttuanti in fase da intermedia ad avanzata."

AGGIORNAMENTO DEI DOCUMENTI PTR N.239 "LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N.8: "FARMACI PER LA CURA DELLA MALATTIA DI PARKINSON" e DOC PTR N.240 "DOCUMENTO RELATIVO A: "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ENTACAPONE, ENTACAPONE/LEVODOPA/CARBIDOPA, RASAGILINA, ROTIGOTINA, TOLCAPONE, MELEVODOPA/CARBIDOPA".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni relative a safinamide nel trattamento della malattia di Parkinson avanzata/fluttuante in add on a L-dopa elaborate dal Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento della malattia di Parkinson. Pertanto il farmaco è stato incluso in PTR. L'utilizzo dovrà avvenire in accordo con tali raccomandazioni, Documento PTR n.239*.

La prescrizione dovrà essere effettuata tramite il Piano terapeutico regionale, Documento PTR n.240*, per la prescrizione di entacapone, entacapone/levodopa/carbidopa, rasagilina, rotigotina, safinamide, tolcapone,

melevodopa/carbidopa” da parte degli specialisti in neurologia operanti nel SSR o dallo staff specialistico dei centri/ambulatori Parkinson individuati dalla regione.

Il Gruppo di lavoro sui farmaci per il trattamento della Malattia di Parkinson ha elaborato la seguente raccomandazione su safinamide:

Quesito: Quale è il ruolo di safinamide nei pazienti con MdP avanzata/fluttuante?

Nella terapia farmacologica della MdP in stadio avanzato/fluttuante, l’uso degli inibitori delle MAO B (iMAO B) ha un razionale definito in quanto, producendo una inibizione dell’enzima che metabolizza serotonina e catecolamine, produce un aumento della disponibilità di dopamina a livello striatale. Nell’ambito della classe, il Gruppo di Lavoro (GdL) considera rasagilina e safinamide come i farmaci di riferimento.

I dati derivanti dagli studi registrativi di safinamide non sembrano indicare differenze rilevanti in termini di efficacia e sicurezza rispetto a rasagilina. Tuttavia, ad oggi rasagilina (utilizzata in ambito clinico dal 2006) presenta un numero maggiore di studi scientifici sul lungo termine.

In considerazione della disponibilità attuale di farmaci iMAOB nella terapia del MdP in fase avanzata/fluttuante, il GdL propone di utilizzare safinamide come farmaco alternativo alla rasagilina nell’ambito della stessa classe.

Nei pazienti con MdP in fase avanzata/fluttuante, safinamide in associazione con L-dopa potrebbe essere utilizzata nei pazienti candidati al trattamento con un farmaco appartenente alla classe degli iMAOB finalizzato a ridurre le fluttuazioni motorie, solamente nei casi in cui il medico ne ravvisi una indicazione specifica.

Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità bassa e bilancio benefici/rischi incerto.

Indicatori di uso atteso

Numeratore: pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell’anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di safinamide.

Denominatore: pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell’anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rasagilina

Tasso prescrittivo atteso: sulla base della forza e della direzione della raccomandazione si prevede una complessiva prevalenza prescrittiva di rasagilina rispetto a safinamide, e quindi un tasso prescrittivo < 50%. Tuttavia, il GdL ha segnalato la possibilità che nel corso dei primi mesi di monitoraggio si potrà verificare una prescrizione di safinamide prevalente rispetto a quella di rasagilina; molti dei Centri per la cura della Malattia di Parkinson della Regione Emilia-Romagna, infatti, hanno in lista di attesa pazienti tra i quali è forte l’aspettativa nei confronti di safinamide. Il GdL ha pertanto concordato di non stabilire per il momento un indicatore numerico, proponendo una osservazione dell’andamento prescrittivo degli iMAO e un aggiornamento del documento a maggio 2017.

N05AX12 ARIPIPRAZOLO – im, H/OSP.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il controllo rapido di agitazione e disturbi del comportamento in pazienti con schizofrenia o in pazienti con episodi maniacali del Disturbo Bipolare di Tipo I, quando la terapia orale non è appropriata. Il trattamento con aripiprazolo soluzione iniettabile deve essere interrotto non appena le condizioni cliniche lo consentono e si deve iniziare la terapia con aripiprazolo orale.”

N05AX12 ARIPIPRAZOLO DEPOT – im, H/RNRL (neurologo, psichiatra)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con aripiprazolo orale.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all’inclusione in PTR di aripiprazolo i.m. a rilascio immediato esclusivamente per l’indicazione: controllo rapido di agitazione e disturbi del comportamento in pazienti con schizofrenia quando la terapia orale non è appropriata e aripiprazolo i.m. a rilascio prolungato per il trattamento di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con aripiprazolo orale.

La CRF decide di non eliminare dal PTR l’olanzapina i.m. a rilascio immediato e di verificare il prezzo di acquisto alla scadenza dell’attuale contratto di fornitura. Nel caso il prezzo di cessione del farmaco aumenti verrà rivalutata la sua permanenza in PTR.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La CRF ha assunto le decisioni sopra riportate tenuto conto dei seguenti elementi:

- aripiprazolo è un antipsicotico di uso consolidato nel trattamento della schizofrenia, con un profilo di efficacia e sicurezza ben definiti.

Aripiprazolo i.m. a rilascio immediato:

- per quanto riguarda la formulazione a rilascio immediato, occorre tenere presente che l'altro antipsicotico "atipico" già presente in PTR (olanzapina i.m.) con analoga indicazione nei pazienti con schizofrenia è stato riclassificato in classe C (G.U. n. 224 del 26 settembre 2014);
- a fronte di una efficacia pressoché sovrapponibile, aripiprazolo sembra presentare rispetto ad olanzapina un miglior profilo di tollerabilità ed un minor rischio di interazioni farmacologiche, in particolare con le benzodiazepine (BZD). L'associazione di un antipsicotico e di una benzodiazepina viene comunemente utilizzata per ottenere un controllo più rapido dell'attacco acuto. Mentre la scheda tecnica di olanzapina i.m. a rilascio immediato raccomanda di non somministrare il farmaco in concomitanza con una BZD e comunque, se si ritiene necessaria tale associazione, di monitorare strettamente il paziente per il rischio di sedazione eccessiva e depressione respiratoria, tale raccomandazione non è riportata nella scheda tecnica di aripiprazolo, mentre è comunque riportata l'avvertenza che "la somministrazione simultanea di antipsicotici iniettabili e BZD parenterali può essere associata ad eccessiva sedazione e a depressione cardiorespiratoria. Se si ritiene necessaria una terapia parenterale con benzodiazepine in aggiunta ad aripiprazolo soluzione iniettabile, i pazienti devono essere monitorati per eccessiva sedazione e per ipotensione ortostatica".

Aripiprazolo i.m. a rilascio prolungato:

- a marzo 2014 paliperidone nella formulazione long acting è stato inserito in PTR al fine di consentire ai clinici di personalizzare maggiormente le scelte terapeutiche in rapporto alle condizioni clinico/organizzative del singolo paziente;
- in analogia, la CRF ritiene di assumere tale decisione anche per aripiprazolo i.m. depot.

R03DX05 OMALIZUMAB - sc, A/RRL, PHT, PT.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Orticaria cronica spontanea (CSU) - è indicato, come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore ai 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1."

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N.288 "SCHEMA DI VALUTAZIONE DI OMALIZUMAB NELLA ORTICARIA CRONICA SPONTANEA" E DEL PIANO TERAPEUTICO REGIONALE DOCUMENTO PTR N.289.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR della estensione delle indicazioni terapeutiche di omalizumab alla terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età ≥ 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1 e include in PTR la scheda di valutazione del farmaco, Documento PTR n.288* ed il Piano terapeutico, Documento PTR n.289*.

La prescrizione dovrà essere effettuata tramite il Piano terapeutico regionale, elaborato a partire dal template AIFA, da parte degli specialisti dermatologo, allergologo, pediatra che operano nell'ambito delle Strutture ospedaliere, previa valutazione delle richieste di utilizzo sui singoli casi da parte delle Commissioni di Area Vasta (Nuclei Operativi Provinciali per AVEN). La erogazione è limitata alla distribuzione diretta.

La CRF si ripropone di rivalutare tra 6 mesi i trattamenti intrapresi e le criticità emerse nell'uso del farmaco.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Le prove di efficacia e sicurezza di omalizumab nella indicazione in oggetto sono state valutate dalle Commissioni di Area Vasta che hanno elaborato una proposta rispetto all'inserimento del farmaco in PTR ed alle modalità di prescrizione dello stesso. Le valutazioni prodotte sono portate all'attenzione della CRF ai fini di giungere ad una decisione condivisa. In sintesi:

a. Prove di efficacia e sicurezza

Omalizumab ha ottenuto l'estensione delle indicazioni alla "terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pz adulti e adolescenti (età ≥ 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H 1", mediante procedura centralizzata, sulla base dei risultati di 3 RCT registrativi principali, gli studi:

- Q4881g (ASTERIA I)
- Q4882g (ASTERIA II)
- Q4883g (GLACIAL)

In tutti e 3 gli studi omalizumab (75, 150 o 300 mg per via sc ogni 4 settimane fino ad un massimo di 6 dosi) è stato somministrato in add on alla terapia in corso che negli studi ASTERIA era rappresentata da un antiH1 somministrato alla posologia massima registrata per almeno 8 settimane, mentre in GLACIAL era rappresentata da un antiH1 somministrato ad una posologia fino a 4 volte quella registrata + un antiH2 o un antileucotriene (LTRA) da almeno 6 settimane. Il comparator era rappresentato in tutti gli studi dal placebo.

Principali risultati:

- ✓ tutti i dosaggi valutati hanno prodotto una riduzione vs placebo del punteggio relativo al prurito (ISS7) alla 12° settimana (outcome primario), tuttavia solo per i dosaggi da 150 mg e 300 mg ogni 4 settimane la differenza è risultata statisticamente significativa. Inoltre, SOLO per il dosaggio di 300 mg q 4 wks la significatività statistica si è mantenuta anche alla 24° settimana;
- ✓ l'entità della variazione del punteggio ISS7 è risultata coerente tra gli studi;
- ✓ sia nello studio ASTERIA I che in GLACIAL alla 12° settimana il 52% dei pazienti trattati con omalizumab 300 mg aveva raggiunto un punteggio complessivo relativo alle lesioni (UAS7) ≤6, rispetto all'11-12% dei pazienti con placebo (esito secondario). Il 34-36% dei pazienti trattati con il farmaco vs il 5-9% con placebo aveva ottenuto la completa risoluzione di segni e sintomi (UAS7 = 0);
- ✓ al termine delle 16 settimane di osservazione post-trattamento, il punteggio ISS7 relativo al prurito raggiungeva valori sovrapponibili a quelli del braccio placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente riportati negli studi clinici sono stati quelli attesi per omalizumab. Non sono state segnalate reazioni anafilattiche.

Attualmente è in corso un RCT (studio OPTIMA) il cui obiettivo è quello di valutare:

- efficacia e sicurezza del ritrattamento ottimizzato con omalizumab (150mg or 300mg) in seguito a ricaduta nei pazienti con CSU clinicamente ben controllati in seguito ad un primo ciclo di trattamento;
- se l'aumento del dosaggio a 300 mg comporta benefici nei pazienti che non hanno ottenuto un controllo adeguato dei sintomi in seguito ad un primo ciclo con il dosaggio di 150 mg.

E' previsto il completamento dello studio per settembre 2016.

AIFA ha negoziato la rimborsabilità del farmaco ritenendo di vincolare la prescrizione da parte dei Centri ospedalieri o degli specialisti dermatologo, allergologo, pediatra, mediante un Piano terapeutico cartaceo di cui ha prodotto il template, che definisce:

- i criteri di eleggibilità al trattamento (ovvero CSU resistente al trattamento con antiH1, somministrati per almeno 30 giorni alle dosi massime consentite);
- le modalità attraverso cui valutarne l'efficacia. Tale valutazione va effettuata dopo le prime 3 somministrazioni e condiziona la rimborsabilità delle successive 3 somministrazioni che completano il ciclo di terapia.

E' prevista la possibilità di un secondo ciclo di terapia, trascorse almeno 8 settimane dal termine del primo, se la sintomatologia risulta sovrapponibile a quella iniziale nonostante il trattamento con antiH1. Anche in questo caso la efficacia della terapia va rivalutata dopo le prime 3 somministrazioni.

b. proposta complessiva delle CF AV:

Le CF AV hanno proposto per assicurare l'appropriatezza delle prescrizioni del farmaco, considerate le competenze specialistiche necessarie ai fini di effettuare una diagnosi corretta di orticaria cronica spontanea che:

- vengano definiti i Centri prescrittori;
- venga definito a partire dal template AIFA un Piano terapeutico regionale in cui:
 - siano dettagliati i test eseguiti ai fini della diagnosi differenziale rispetto ad altre forme di orticaria (ad es. screening immunologico);
 - sia richiesto di specificare le terapie a cui il paziente è già stato sottoposto e la risposta ottenuta;

- infine, poiché per la prosecuzione del trattamento in ambito SSN è richiesta la rivalutazione della risposta dopo la 3° dose di OMA 300 si propone che il Piano terapeutico abbia validità per le prime 3 dosi e che venga predisposta una scheda di prosecuzione da compilarsi solo per i pazienti che hanno risposto al farmaco e completano il ciclo di trattamento.

In analogia a quanto inizialmente previsto per l'indicazione nel trattamento dell'asma, le CF AV propongono inoltre di prevedere la valutazione delle richieste per singolo paziente da parte delle Commissioni locali (CF AV/NOP per AVEN) e chiedono anche di rivalutare tra 6 mesi i trattamenti intrapresi e le criticità emerse nell'uso del farmaco.

**I documenti PTR n. 154*, 173*, 229*, 230*, 239*, 240*, 279*, 280*, 281*, 282*, 283*, 284*, 285*, 286*, 287*, 288*, 289* 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/2016/10074

IN FEDE

Antonio Brambilla