



Commissione Terapeutica Ospedaliera Territoriale Provinciale

SUGGERIMENTI D'USO PER IL PRINCIPIO ATTIVO: MIX GRAMINACEE ESTRATTO DI ALLERGENI STANDARDIZZATI DA POLLINE DI PHLENUM PRATENSE

COMMISSIONE SPECIALISTI DI (specificare disciplina): ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA

Coordinatore: RICCIARDI LUISA

Componenti: ARENA ANTONINO, LEVANTI CARMELO

1. FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

CPR, 100 IR E 300 IR, SUBLINGUALE.

2. INDICAZIONE TERAPEUTICA OGGETTO DEI SUGGERIMENTI D'USO:

TRATTAMENTO DELLA RINITE ALLERGICA CON O SENZA CONGIUNTIVITE, CONFERMATA DAL TEST CUTANEO POSITIVO E/O DAL TITOLO POSITIVO DELLE IGE SPECIFICHE PER I POLLINI DI GRAMINACEE IN ADULTI, ADOLESCENTI E BAMBINI DI ETA' SUPERIORE AI 5 ANNI CHE NON RISPONDONO ALLA TERAPIA SINTOMATICA

3. MODALITA' DI PRESCRIZIONE (es. PT regionale, Registro di Monitoraggio, Template AIFA, ecc):

Piano Terapeutico AIFA dedicato.

4. AMBITO PREVALENTE DI GESTIONE DELLA PATOLOGIA

OSPEDALIERO x TERRITORIALE x

ALLERGOLOGIE OSPEDALIERE E TERRITORIALI E DISTRIBUZIONE DA PARTE DEI CENTRI PRESCRITTORI

5. BREVE RIASSUNTO DEL PROFILO DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DEL FARMACO

Il principio attivo in oggetto è una composizione di 5 pollini di graminacee in parti uguali:

-Paleo odoroso (athoxanthum odoratum)

-Erba mazzolina (*Dactylis glomerata*)

-Loietto perenne (*Lilium perenne*)

-Codolina comune (*Phleum pratense*)

-Erba fenarola (*Poa pratensis*)

Con le sue 5 graminacee questo principio attivo è in grado di rifarsi alla naturale esposizione e sensibilizzazione ai pollini dell'area del mediterraneo, quindi anche della Sicilia.

Ha la caratteristica di avere una fase di induzione che consente un graduale raggiungimento della dose ottimale.

L'efficacia e sicurezza è stata dimostrata da rigorosi studi in doppio cieco verso placebo in popolazione adulta e pediatrica (sopra i 5 anni di età).

In tutti gli studi si è dimostrato efficace (>20% cut-off WAO. World Allergy Organization) vs placebo evidenziando anche una riduzione statisticamente significativa nell'utilizzo dei sintomatici (-25% in 5 anni). La superiorità verso il placebo è stata dimostrata essere maggiore del 20% sin dalla prima stagione pollinica e sia nelle due stagioni successive con schema pre-costagionale. Inoltre è stato visto come l'efficacia aumenta negli anni ed è maggiore nei pazienti più gravi (superiorità verso placebo fino al 40-50%).

L'effetto nei due anni successivi alla interruzione del trattamento è superiore al placebo del 20%.

Durante gli studi clinici, un totale di 1038 adulti e 154 pazienti pediatrici con rinocongiuntivite allergica da polline di graminacee in studi clinici controllati con placebo sono stati trattati con il farmaco in oggetto una volta al giorno. Gli effetti indesiderabili riportati in questi pazienti sono stati cefalea, prurito oculare, congiuntivite, aumento della lacrimazione, prurito alle orecchie, irritazione alla gola, asma, rinite, tosse, bruciore orofaringeo, prurito orale, dolore addominale.

Le reazioni erano di grado lieve e moderato ed erano non gravi.

6. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE PRESENTI IN PTOTP CON LA STESSA INDICAZIONE

ATC	PRINCIPIO ATTIVO (Nome specialità)	MODALITA' DI PRESCRIZIONE

7. COME VIENE ATTUALMENTE GESTITA LA TERAPIA DI QUESTA PATOLOGIA?

L'allergia alle graminacee viene spesso considerata una patologia non importante ma in alcuni soggetti che presentano una forma moderata/grave i sintomi sono tali da compromettere la qualità del sonno, dell'attività lavorativa e/o scolastica richiedendo un uso prolungato di corticosteroidi inalanti e/o sistemici, oltre che di antistaminici topici e/o sistemici, anti-LT, vasocostrittori topici e/o sistemici. Tuttavia una certa percentuale di pazienti rinitici (circa l'8-10% dei pazienti trattati farmacologicamente) non presenta significativi benefici in termini di miglioramento dei sintomi anche se in trattamento quotidiano farmacologico. Pertanto, quanto meno in un particolare sub-set di pazienti affetti da rinocongintivite allergica, facilmente identificabili dal punto di vista medico (forme moderate/severe non rispondenti in modo adeguato al trattamento farmacologico) si osserva con grande evidenza un bisogno terapeutico insoddisfatto.

8. I FARMACI UTILIZZATI AL MOMENTO RISPONDONO IN MANIERA ADEGUATA ALLE ESIGENZE DELLA TERAPIA?

SI NO x

SE NO, PERCHE'?

L'evidenza clinica mostra che i pazienti con Rinite Allergica moderata/grave non sono completamente controllati con i trattamenti sintomatici mentre questo principio attivo ha dimostrato particolare efficacia nei pazienti non responder ai farmaci sintomatici.

9. GRADO DI SODDISFAZIONE DELLE ATTUALI TERAPIE DISPONIBILI (1-4: poco soddisfatto, 4-8: abbastanza soddisfatto, 9-10: molto soddisfatto):

1 2 3 x 5 6 7 8 9 10

10. A QUALE BISOGNO CLINICO ASSISTENZIALE AGGIUNTIVO L'INTRODUZIONE DELLA NUOVA MOLECOLA POTREBBE RISPONDERE?

Questo principio attivo ha dimostrato un'efficacia clinica già dalla prima stagione pollinica e un'efficacia sostenuta nel tempo stagione dopo stagione e ha dimostrato un impatto clinico relativo medio superiore (-29.6%) a quello di determinate classi di farmaci sintomatici e non (cortisonici topici -23,5%, Estratto di Phlenum pratense -19.2%, anti-H1 + cortisonici topici -17.1%, anti-H1 -15.0%, anti-LT -6.5%).

11. COME INSERIRESTE L'UTILIZZO DEL FARMACO IN QUESTIONE TRA LE ALTERNATIVE GIÀ DISPONIBILI? (es. I linea, II linea, ecc.)

Il linea in caso di mancata risposta alla terapia sintomatica

12. A SEGUITO DELL'EVENTUALE INSERIMENTO DI QUESTO NUOVO PRINCIPIO ATTIVO IN PRONTUARIO, SAREBBE IPOTIZZABILE PRENDERE IN CONSIDERAZIONE DELLE LIMITAZIONI DI UTILIZZO?

x SI

NO

MOTIVARE LA RISPOSTA

- 1) Asma grave e/o instabile (FEV1 <70% del valore previsto)
- 2) Immunodeficienza o malattia autoimmune grave
- 3) Patologie maligne (cancro)
- 4) Infiammazioni del cavo orale (come lichen planus, ulcere orali o micosi orali)
- 5) Trattamento con antidepressivi triciclici e/o inibitori MAO

13. QUANTI PAZIENTI SONO STATI FINORA APPROSSIMATIVAMENTE TRATTATI OGNI ANNO PER QUESTA PATOLOGIA IN AMBITO PROVINCIALE?

Circa 1000

14. QUANTI PAZIENTI POTRESTE PREVEDERE DI TRATTARE ANNUALMENTE COL NUOVO FARMACO? (la stima riguarda la provincia di Messina).

In Sicilia i pazienti con rinite allergica sono circa il 20% della popolazione tra i 5 e i 65 anni e di questi circa il 18% è allergico alle graminacee (183.417 soggetti). Di questi solo il 55% viene diagnosticato (100.879) e quelli che presentano una forma di rinite di grado moderato/grave secondo le Linee Guida ARIA sono il 67.2% (67.790 soggetti) ma di questi si prevede di trattare soltanto il 47% e quindi in Sicilia la popolazione nominale eleggibile alla prescrizione di immunoterapia specifica risulta essere 31.861 soggetti. Tenendo presente che il farmaco va somministrato ai pazienti con rinite allergica moderata/grave che non rispondono alla terapia standard sintomatica cioè circa il 13% dei pazienti eleggibili all'immunoterapia, in Sicilia questi pazienti sono circa 4.142

Nella provincia di Messina i pazienti eleggibili per questo principio attivo annualmente sono circa 500 considerato il 50% di quote di mercato.

15. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Questo principio attivo è presente in PTORS per il trattamento della Rinite allergica insieme ad un altro principio attivo , Estratto di allergeni standardizzati di polline di phlenum pratense.

I due principi attivi hanno diversa indicazione clinica, quello in oggetto trattamento della rinite allergica moderata /grave con durata del trattamento di 7 mesi con trattamenti nelle stagioni dei pollini successive previa compilazione della scheda di follow-up allegata al piano terapeutico l'altro trattamento modificante il decorso della malattia con durata del trattamento di 3 anni, anche se con necessità di rivalutazione clinica al termine della 2° e 3° stagione pollinica.

I due principi attivi inoltre sono standardizzati in modo diverso poiché diverse sono le unità di misura e hanno dosaggi diversi: il principio attivo in oggetto si compone di una fase di inizio del trattamento (comprendente 3 giorni di aumento della dose) e di una fase di prosecuzione con una cpr sublinguale da 300 IR al giorno fino al termine della stagione dei pollini, mentre l'altro principio attivo ha un dosaggio costante per tutto il periodo di trattamento.

Per queste e altre diversità riportate prima i piani terapeutici dei due principi attivi sono stati redatti non per classi di farmaci ma per singolo prodotto dimostrando quindi la NON Equivalenza Terapeutica dei due prodotti.

16. PRINCIPALI RIFERIMENTI DI LETTERATURA RELATIVI ALLE INFORMAZIONI FORNITE

Ruggeri M. et al, *Economic evaluation of 5-grass pollen tablets versus placebo in the treatment of allergic rhinitis in adults*, Clin Drug Investig. 2013 May;33(5):343-9)

Dranitsaris G. et al, *Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost*, Journal of Evaluation in clinical Practice 2013: 225-38

Westerhout K.Y., *Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany*. J Med Economics Vol. 15, No. 5, 2012, 906–917

Bauchau V. et al, *Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe* , Eur Respir J 2004; 24: 758–764

Calderon MA. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and relationship with the safety profile*, Allergy 2012;67:302-311

Cox L., *Clinical efficacy of 300 IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE*, JACI 2012; 130: 1327-34)

D'Amato G. et al *Allergenic pollen and pollen allergy in Europe* Allergy 2007: 62: 976–990

D'Amato G. *European airborne pollen types of allergological interest and monthly appearance of pollination in Europe*. In: D'Amato G, Spieksma FThM, Bonini S, editors. *Allergenic pollen and pollinosis in Europe*. Oxford: Blakwell Sc. Publ., 1991: 66–78

Didier A. *Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis* J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45

Didier A. et al, *Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis*, JACI 2011; 128: 559-66

Didier A. et al, *Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300 IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis*, Clinical et Experimental Allergy; 2013; 43: 568-577

Didier A. et al., *Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review*, Exp Opin Drug Saf 2015; 14(5): 1-12

Didier A. et al, *Treatment of grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis with 5-grass pollen sublingual tablet: efficacy over a 5-year study*, poster n. 291 Congresso APSR (Asian Pacific Society of Respiriology), Hong Kong 14-16 Dic 2012

Didier A. et al, *Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass- pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience*, Expert Rev. Clin. Immunol 2014; 10(10): 1309–1324

Larsen TH. et al *Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy - a phase 1 study*; Allergy 2006;61:1173-1176

Marcucci F. et al, *Which allergen extract for grass pollen immunotherapy? An in vitro study*. Immunol Invest. 2010;39(6):635-44

Matricardi PM. et al, *Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses*, J Allergy Clin Immunol. 2011 Oct;128(4):791-799

Pastorello E.A. et al, *5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study*, Journal of Asthma and Allergy 2013;6 127-133

Wahn U. et al, *Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in paediatric allergic rhinoconjunctivitis*, JACI 2009; 123: 160-6

Wilson AM. et al, *Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*, Am J Med, 2004;116:338-344

Zicari AM et al, *A survey on features of allergic rhinitis in children*, Current Medical Research & Opinion Vol. 29, No. 5, 2013, 415–420

ALLEGATO

**PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI
ORALAIR**
(valido per 7 mesi con obbligo di visita di follow-up a 7 mesi
dall'inizio della terapia)

Centro prescrittore _____
Nome e cognome del Clinico prescrittore _____
Recapito telefonico _____

Paziente (nome, cognome) _____	Età _____
Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice fiscale (CF) _____	
Indirizzo _____	Tel. _____
ASL di residenza _____ Medico curante (MMG) _____	

INDICAZIONE:

- Trattamento della rinite allergica moderata/grave dovuta a pollini di graminacee, con o senza congiuntivite, confermata dal test cutaneo positivo e/o dal titolo positivo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee, in adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 5 anni che non rispondono alla terapia sintomatica**

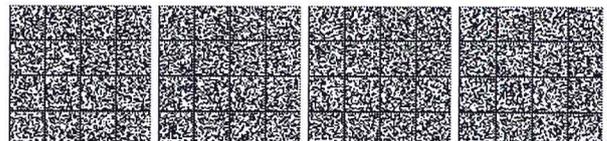
Terapie precedentemente prescritte (alle quali il paziente non ha risposto):

- antiH1 sistemici
 antiH1 topici
 anti LT
 cromoni
 steroidi topici
 steroidi sistemici
 vasocostrittori topici
 vasocostrittori sistemici
 Altro (specificare)

- Primo trattamento** (Il trattamento deve essere iniziato circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini e deve proseguire fino alla fine della stagione dei pollini)
 Trattamenti successivi (stagioni dei pollini successive a quella del primo trattamento).

Diagnosi (da compilare solo in caso di prima prescrizione):

Ocutorinite primaverile moderata/ grave su base allergica non controllata dai farmaci sintomatici.
 Il paziente deve avere due o più dei seguenti sintomi:



- Starnutazioni
- Rinorrea acquosa
- Prurito nasale
- Ostruzione nasale

La diagnosi deve essere confermata da:

- test cutaneo positivo per i pollini di graminacee (ponfo >3 mm rispetto al controllo positivo)
- o
- titolo positivo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee (valori > 0,35 KU/l in accordo con la sintomatologia clinica)

Il farmaco è controindicato nei seguenti casi:

Trattamento concomitante con beta bloccanti

- Asma grave e/o instabile (FEV1 < 70 % del valore previsto)
- Immunodeficienza o malattia autoimmune grave
- Patologie maligne (ad es. cancro)
- Infiammazioni del cavo orale (come lichen planus, ulcere orali o micosi orale)

Valutare attentamente la necessità della terapia nei pazienti in trattamento con:

antidepressivi triciclici e inibitori delle monoaminossidasi (inibitori MAO)

Dose e durata del trattamento

Dose/die: _____ Durata prevista del trattamento: **7 mesi**

1 mese

Giorno 1	1 compressa da 100 IR
Giorno 2	2 compresse da 100 IR
Giorno 3	1 compressa da 300 IR
Giorno 4	1 compressa da 300 IR
Giorno 5	1 compressa da 300 IR
—	—
—	—
Giorno 30	1 compressa da 300 IR

Mesi successivi: 300 IR/die

Data / /

Timbro e firma del clinico prescrittore



SCHEDA DI FOLLOW-UP**(Da compilare per ogni stagione dei pollini, dopo 7 mesi dall'inizio della terapia)**

Il paziente ha effettuato il trattamento per tutta la durata della stagione dei pollini?

- SI
- NO (specificare i motivi dell'interruzione)

Andamento della patologia:**Severità (indicare se il paziente ha mantenuto le caratteristiche della forma moderata/grave secondo i criteri ARIA riportati nella scheda di prescrizione), ovvero:**

Oculorinite primaverile moderata/ grave su base allergica non controllata dai farmaci sintomatici.

Il paziente deve avere due o più dei seguenti sintomi:

- Starnutazioni
- Rinorrea acquosa
- Prurito nasale
- Ostruzione nasale

In aggiunta ai sintomi sopra riportati, per la conferma di oculorinite moderata/grave, devono essere presenti uno o più dei seguenti sintomi:

- Disturbi del sonno
- Compromissione delle attività quotidiane, sport e tempo libero
- Problemi causati al lavoro o a scuola
- Sintomi fastidiosi

Durata

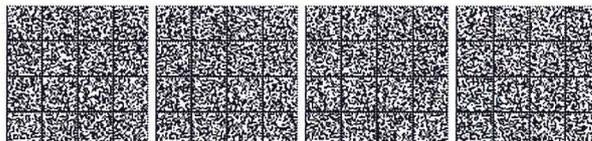
- Intermittente (durata dei sintomi < 4 giorni alla settimana o < 4 settimane all'anno)
- Persistente (durata dei sintomi > 4 giorni alla settimana o > 4 settimane all'anno)

Comorbidità

- Asma bronchiale o sintomi equivalenti asmatici (es. tosse) . Indicare il valore di FEV1:
- o FEV1 \geq 70 % del previsto
 - o FEV1 < 70% del previsto Il Farmaco è CONTROINDICATO.
- Rinosinusite
- Poliposi
- Congiuntivite
- Altro (specificare)

Terapia in corso: (specificare dose)

- | | | |
|---|-------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> antiH1 sistemici | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> antiH1 topici | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> anti LT | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> cromoni | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> steroidi topici | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> steroidi sistemici | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |



- | | | |
|--|-------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> vasocostrittori topici | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> vasocostrittori sistemici | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |
| <input type="checkbox"/> Altro (specificare) | Dose: | Giorni di Utilizzo: N..... |

Ricoveri ospedalieri legati alla patologia

- Sì (specificare numero)
- No

15A01238

DETERMINA 9 febbraio 2015.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Clexane T» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 108/2015).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro "Visti Semplici", foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica" con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 40, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, recante "Misure di razionalizzazione della finanza pubblica", che individua i margini della distribuzione per aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il decreto-legge 28 aprile 2009, n. 39, convertito nella legge 24 giugno 2009, n. 77, con il quale all'art. 13 comma 1, lettera *b*) viene rideterminata la quota di spettanza per le aziende farmaceutiche, prevista all'art. 1 comma 40 della legge 23 dicembre 1996, n. 662, nel 58,65 per cento del prezzo al pubblico al netto dell'imposta sul valore aggiunto;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)", pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale n. 227 del 29 settembre 2006 concernente "Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata";

