

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 4081 del 26/03/2018 BOLOGNA

Proposta: DPG/2018/4294 del 26/03/2018

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2018 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Antonio Brambilla

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001 n.43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm., 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:

- 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. 93 del 29 gennaio 2018 "Approvazione piano triennale di prevenzione della corruzione. Aggiornamento 2018-2020";

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";
- n. 2107 del 20 dicembre 2017 "Proroga del mandato della Commissione Regionale del Farmaco fino al 28 febbraio 2018";

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 la Determinazione n°2295 del 20/02/2018, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 16 gennaio 2018;
- che l'8 febbraio 2018 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

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 duecentocinquanta 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 08 FEBBRAIO 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

A05AA04 ACIDO OBETICOLICO – os, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: gastroenterologo, internista, immunologo), PT AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'acido obeticolico nel “trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA” esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

La prescrizione da parte dei Centri regionali individuati dovrà avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA (cartaceo).

Al fine di rendere uniforme, efficiente ed appropriata la presa in carico dei pazienti eleggibili al trattamento, la CRF raccomanda che per la prescrizione di acido obeticolico venga individuato un Centro per Provincia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L'acido obeticolico ha avuto da EMA una registrazione condizionata per il trattamento della colangite biliare primitiva (CBP) in associazione con acido ursodesossicolico (UDCA) nei pazienti con risposta inadeguata all'UDCA o in monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.

La CPB è una malattia epatica colestatica cronica, a patogenesi autoimmune con una evoluzione variabile: progressione lenta anche decenni per la fase asintomatica o sintomatica o a decorso rapido e molto grave in particolare nella fase cirrotica. La sua evoluzione è caratterizzata da un progressivo deterioramento del flusso biliare che espone il fegato ad elevate concentrazioni di bile, e conseguentemente ad infiammazione portale, colestasi e alterazioni clinicamente rilevanti di ALP, γ GT, transaminasi e bilirubina. Si tratta di una malattia rara e i dati italiani più recenti provengono da uno studio eseguito in regione Lombardia che riporta una stima di prevalenza in questa regione di 160 casi per milione di abitanti con un'incidenza di 16,7 casi per milione di abitanti/anno (Lleo A 2016). La terapia di riferimento per il trattamento della PBC è riconosciuta dalle linee-guida internazionali è rappresentata dall'acido ursodesossicolico, unico farmaco fino ad ora registrato per il trattamento di tale malattia.

L'acido obeticolico è stato commercializzato in Europa sulla base dei risultati di un unico RCT di fase 3 di confronto con placebo (Nevens F et al. New England Journal of Medicine 2016). I pazienti arruolati (n=216) erano adulti con diagnosi di CBP da almeno 8 anni (valori ALP di almeno >1,67 volte il limite superiore dei valori normali (ULN) oppure valori di bilirubina normali oppure non superiori al doppio del range di normalità) e con CBP non adeguatamente controllata da una terapia di almeno 12 mesi con UDCA o che non tolleravano la terapia con UDCA

Le caratteristiche biochimiche dei pazienti arruolati (ALP media 323 U/L, bilirubina 0,65 mg/L) erano indicative di una CPB ai primi stadi della malattia (ben compensata e paucisintomatica).

L'esito 1° valutato a 12 mesi era di tipo composito (ALP < 1,67 ULN + riduzione del 15% dal baseline + bilirubina tot. < ULN) e, anche se da considerare surrogato, è supportato dai risultati di 2 grandi studi di coorte (Global PBC study e UK_PBC Cohorts) di lunga durata che lo correlano ed esiti clinici rilevanti come il trapianto di fegato e la morte.

Nell'RCT registrativo l'acido obeticolico è stato somministrato per via orale alle dosi di 5mg/die per 6 mesi e successivamente titolato fino a 10 mg/die oppure ad una dose fissa di 10 mg/die.

Dopo 1 anno di trattamento l'esito 1° è stato raggiunto dal 46% dei pazienti con dose titolata, dal 47% dei pazienti con dose fissa e dal 10% del gruppo placebo; tale risultato ha raggiunto la significatività statistica. Rispetto alla sicurezza l'acido obeticolico ha mostrato una maggiore incidenza o esacerbazione del prurito (56% nel gruppo a dose titolata e 68% in quello a dose fissa vs il 38% del gruppo placebo) sintomo che si presenta frequentemente fin dagli stadi iniziali della malattia sintomatica. E' infine recente (21 settembre 2017) la segnalazione da parte di FDA di 19 decessi di cui 7 per peggioramento della PBC con dosi di farmaco

superiori rispetto a quelle indicate nell'RCP in pazienti con insufficienza epatica Child B e C (da un minimo 5 mg/settimana e se tollerati fino a max 10 mg x 2/settimana ad almeno 3 giorni di distanza fra le somministrazioni) e 11 casi di insufficienza epatica grave; di questi 5 pazienti al baseline presentavano nessuna o solo una lieve insufficienza epatica.

A10AE56 INSULINA DEGLUDEC E LIRAGLUTIDE – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: internista, endocrinologo, geriatra), PT AIFA, PHT

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP-1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato”.

AGGIORNAMENTO DOC PTR N.255 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INSULINA DEGLUDEC E INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDE”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della associazione preconstituita in penna di liraglutide/insulina degludec. Il piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione definisce che la rimborsabilità SSN è limitata ai pazienti “inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con l'insulina basale ed altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina. L'associazione degludec/liraglutide non è stata studiata in pazienti *naïve* al trattamento, in associazione a regimi insulinici multi-iniettivi e in associazione a inibitori SGLT2; in tali casi non è pertanto riconosciuta la rimborsabilità”.

Inoltre, per quanto riguarda insulina degludec la CRF, al momento dell'inserimento in PTR, ne aveva definito il ruolo in terapia (Documento PTR n. 254, Scheda di valutazione del medicinale Insulina degludec): “Insulina degludec rappresenta una opzione terapeutica nel trattamento del diabete dell'adulto (DM1 o DM2) nell'ambito di uno dei seguenti scenari clinici:

- assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h in pazienti in trattamento insulinico multi-iniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- pazienti che richiedono la somministrazione di una insulina basale, che necessitano di flessibilità di orario nella somministrazione e sono in grado di gestire tale flessibilità.

Pertanto, in coerenza con gli scenari clinici sopra descritti, la CRF ritiene che la associazione preconstituita con Insulina degludec e liraglutide possa rappresentare una opzione da considerare:

- nei pazienti già in trattamento con Insulina degludec in cui si ritenga di associare come ulteriore farmaco un GLP-1 analogo *oppure*
- nei pazienti inadeguatamente controllati da una precedente linea di terapia con insulina basale ed altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina e che presentano almeno uno dei criteri a suo tempo individuati per l'utilizzo dell'Insulina degludec (Documento PTR n. 254).

La CRF decide di aggiornare di conseguenza il “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di insulina degludec” (cartaceo) in modo da consentire di prescrivere la insulina basale da sola oppure la sua associazione preconstituita con liraglutide utilizzando la stessa modulistica, in luogo dei due Piani attualmente previsti da AIFA (Aggiornamento del Documento PTR n. 255*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il programma registrativo della associazione preconstituita a base di liraglutide/insulina degludec si è basato principalmente sui seguenti RCT di fase III, durati 26 settimane:

- DUAL I, che ha confrontato la associazione liraglutide/insulina degludec con insulina degludec o liraglutide, in add-on a metformina (MTF) ± pioglitazone (PIO) in pazienti non controllati da MTF ± PIO;
- DUAL II: che ha confrontato l'associazione con insulina degludec, in add-on a MTF in 413 pazienti non adeguatamente controllati da MTF + una insulina basale ± una sulfanilurea (SU)/Glinide;
- DUAL III: che ha confrontato l'associazione con un GLP-1 analogo, in add-on a MTF ± SU/PIO in 438 pazienti *naïve* all'insulina non adeguatamente controllati dal GLP-1 analogo (che era liraglutide o exenatide a rilascio immediato) + MTF ± SU/PIO.

È stato, inoltre, recentemente pubblicato (2016) un RCT di non inferiorità che ha confrontato liraglutide/insulina degludec in add on a MTF con la prosecuzione del precedente regime a base di insulina glargine + MTF, secondo uno schema di aggiustamento della posologia in modo da raggiungere un target di glicemia di 72-90 mg/dL, in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati.

In tutti gli studi l'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c al termine dello studio vs baseline. Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti che raggiungeva i livelli target di HbA1c (<7% o ≤ 6,5%) e la variazione del peso.

Di seguito sono descritti i principali risultati degli studi di fase III registrativi dell'associazione precostituita che hanno supportato l'indicazione attualmente negoziata da AIFA: studi DUAL II e DUAL III.

Studio DUAL II (liraglutide/insulina degludec vs insulina degludec - in add-on a MTF in pazienti non adeguatamente controllati da MTF + Insulina basale ± SU/Glinidi)

- **variazione della HbA1c vs baseline (a 26 settimane):** liraglutide/insulina degludec ha dimostrato di essere superiore all'insulina degludec (la variazione media nei bracci è stata, rispettivamente pari a -1,90% con l'associazione e a -0,89% con la sola insulina degludec; differenza assoluta tra i bracci: -1,05%; (IC95% da -1,25 a -0,84);
- **% di pazienti che raggiungono il target di HbA1c <7% e % di pazienti che raggiungono il target di HbA1c ≤6,5%:** la differenza assoluta è, rispettivamente, del +37% per liraglutide/insulina degludec vs insulina degludec per HbA1c < 7% e del 32% per HbA1c ≤6,5%;
- **variazione del peso:** nel braccio trattato con liraglutide/insulina degludec il peso medio si è ridotto di 2,7 kg mentre è rimasto invariato nel braccio con insulina basale, con una differenza statisticamente significativa di -2,7 kg.

Studio DUAL III (liraglutide/insulina degludec vs GLP-1 analogo - in pazienti naïve all'insulina in add-on a MET ± SU/PIO non adeguatamente controllati dal GLP-1 analogo + MET ± SU/PIO)

- **variazione della HbA1c vs baseline (a 26 settimane):** liraglutide/insulina degludec ha dimostrato di essere superiore al GLP-1 analogo (la riduzione media dei livelli di HbA1c è stata pari a -1,3% con liraglutide/insulina degludec e -0,3% con il GLP-1 analogo; differenza assoluta: -0,94%, IC95% da -1,11 a -0,78);
- **% di pazienti che raggiungono il target di HbA1c <7% e % di pazienti che raggiungono il target di HbA1c ≤6,5%:** una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto i due target di glicata con liraglutide/insulina degludec rispetto al GLP-1 analogo: la differenza assoluta tra i bracci è stata, per entrambi i target, del + 40%.
- **variazione del peso:** nel braccio liraglutide/insulina degludec il peso medio dei pazienti è aumentato di circa 2 kg mentre è diminuito di 0,8 kg nel braccio GLP-1 analogo, con una differenza statisticamente significativa di circa 2,5 kg.

A10BJ05 DULAGLUTIDE – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri individuati dalle regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano), Piano Terapeutico AIFA incretine, PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico”.

AGGIORNAMENTO DOC PTR N.230 “PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI INCRETINE/INIBITORI DPP-4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 2” E DOC PTR N. 279 “SCHEDE DI VALUTAZIONE DEL FARMACO DULAGLUTIDE”

DECISIONE DELLA CRF

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

- della estensione delle indicazioni di dulaglutide, recentemente negoziata da AIFA, all'uso in associazione con insulina basale (duplice terapia di associazione) o a insulina basale e metformina (triplice terapia di associazione) per il trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2. I criteri di eleggibilità al trattamento sono definiti dal “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2” (documento PTR n. 230*), che viene aggiornato di conseguenza;
- dell'aggiornamento della Scheda di valutazione di dulaglutide per tenere conto delle prove di efficacia e sicurezza relative all'uso in associazione con insulina basale (Documento PTR n. 279*);

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Dulaglutide è attualmente l'unico GLP-1 analogo long acting ad essere utilizzabile con insulina basale nell'ambito della biterapia o della triplice terapia di associazione comprendente anche metformina. La rimborsabilità per tale indicazione è stata concessa di recente da AIFA (G.U. n. 6 del 09 gennaio 2018) in seguito alla pubblicazione nel 2017 dei risultati dello studio AWARD 9 che ha valutato specificamente efficacia e sicurezza di tale associazione.

Lo studio AWARD 9 (Pozzilli P. et al. Diabetes Obes Metab 2017) è un RCT multicentrico, in doppio cieco, durato 28 settimane, che ha valutato la efficacia della aggiunta di dulaglutide vs placebo in 300 pazienti con DM2 non controllato dalla terapia con insulina glargine con o senza metformina (MTF) per almeno 3 mesi. Nei pazienti che assumevano MTF (89,3% dei pazienti randomizzati a dulaglutide ed 87,3% dei pazienti randomizzati a placebo), la dose doveva essere pari ad almeno 1.500 mg/die.

Nel corso dello studio la dose di insulina glargine poteva essere aggiustata in modo da ottenere il raggiungimento del target glicemico secondo l'algoritmo treat to target (TTT).

L'esito primario di efficacia dello studio era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione della glicemia a digiuno su siero (FSG); la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di HbA1c <7,0% o ≤6,5% e la variazione del peso rispetto al baseline.

Dulaglutide in add on a insulina glargine è risultata più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 28 settimane: la differenza è stata pari a -1,44% vs -0,67%, rispettivamente; differenza assoluta tra i bracci: -0,77%, CI 95% da -0,97 a -0,56.

Per quanto riguarda i principali esiti secondari valutati, è risultata significativamente maggiore la percentuale di pazienti che nel braccio dulaglutide ha raggiunto livelli di HbA1c < 7% (66,7% vs 33,3% con placebo) e ≤ 6,5% (50% vs 16,7%, rispettivamente). Il peso si è ridotto di 1,9 kg in media nel braccio dulaglutide ed è aumentato di 0,5 kg nel braccio placebo; la differenza assoluta tra i bracci è risultata statisticamente significativa: -2,41 kg, CI 95% da -3,19 a -1,64.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, i principali segnalati nel braccio dulaglutide sono stati a carico del tratto gastroenterico (nausea, diarrea) e del pancreas (modesto aumento delle amilasi e delle lipasi). Nessun paziente ha avuto un aumento di almeno 3 volte i livelli massimi di normalità degli enzimi pancreatici né sono stati segnalati casi di pancreatite. Va comunque considerato che la durata dello studio è stata relativamente breve (28 settimane) in rapporto all'uso atteso nella pratica clinica.

J01DD52 CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM – ev, H OSP (prescrivibile da specialista infettivologo o, in sua assenza, da altro specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO), SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- infezione intra-addominale complicata (cIAI);
- infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite;
- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP).
- è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti adulti nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate.

Si devono considerare le linee-guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.309 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DI CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM” E DOC PTR N.310 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale dell’associazione ceftazidima/avibactam.

La rimborsabilità SSN, è limitata al trattamento delle infezioni urinarie complicate (inclusa la pielonefrite) con documentata resistenza ad un trattamento di prima linea e al trattamento delle infezioni addominali complicate, delle polmoniti nosocomiali (inclusa la VAP), o di altre infezioni in pazienti con opzioni terapeutiche limitate, in cui vi sia sospetto o certezza di infezioni sostenute da batteri Gram negativi aerobi resistenti. Il farmaco è prescrittibile con Scheda di prescrizione AIFA cartacea, riservata all’infettivologo o a specialisti con competenza infettivologica ad hoc identificati dal Comitato per le Infezioni Ospedaliere (CIO). La CRF inserisce inoltre in PTR la Scheda di valutazione di ceftazidima/avibactam (Documento PTR n.309*) e la Scheda di prescrizione cartacea regionale (Documento PTR n.310*) che aggiunge alla Scheda AIFA le seguenti considerazioni:

- l’uso di ceftazidima/avibactam dovrebbe essere scoraggiato nella terapia empirica;
- il suo utilizzo in alternativa a quello dei carbapenemi dovrebbe essere considerato e definito in accordo con i modelli di antimicrobial stewardship e sulla base della epidemiologia locale.

Nell’ambito di tali indicazioni, va considerata la scelta del regime terapeutico che presenti il miglior rapporto costo/opportunità.

La CRF, inoltre, chiede alle Commissioni di Area Vasta di monitorare l’uso di questo farmaco e darne riscontro semestrale dell’impiego nel setting ospedaliero.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’associazione ceftazidima/avibactam è composta da ceftazidima, cefalosporina di III generazione, in associazione ad avibactam, inibitore non beta lattamico che agisce sia sulle beta lattamasi di classe A sia su quelle di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler e alcuni enzimi di classe D, incluse le beta lattamasi ad ampio spettro (ESBL), le carbapenemasi KPC e OXA-48 e gli enzimi AmpC.

Le principali evidenze derivano da 7 RCT di fase III: Reclaim 1-2, Reclaim 3, Recapture 1-2, Reprise, Reprove che hanno valutato l’associazione ceftazidima/avibactam in pazienti affetti da infezioni intra-addominali complicate (cIAI), infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) e infezioni polmonari HAP e VAP.

A parte lo studio Reprise, in aperto e verso un comparatore non fisso, ma deciso dallo sperimentatore tra le Best available practice, in pazienti con diagnosi di cIAI e cUTI sostenute da germi patogeni Gram - resistenti a ceftazidima, la cui trasferibilità dei risultati nella pratica clinica risulta difficile in quanto lo studio è in aperto e non sono state effettuate analisi statistiche, gli altri studi dimostrano la non inferiorità di ceftazidima/avibactam verso un trattamento con carbapenemici (meropenem o doripenem – quest’ultimo non presente in Europa, ma solo negli Stati Uniti) con un profilo di sicurezza paragonabile a quello della ceftazidima. Il farmaco è attivo in vitro anche su ceppi di germi multiresistenti (es. produttori di carbapenemasi, ecc.), ma negli studi registrativi questi microorganismi sono scarsamente rappresentati o in taluni casi completamente assenti e l’efficacia clinica del farmaco deriva da piccole serie di casi. Un’analisi più dettagliata delle prove di efficacia disponibili è presente nella Scheda di valutazione del farmaco (Documento PTR n. 309).

La CRF quindi, sulla base dell’analisi delle evidenze di efficacia e sicurezza, conclude che ceftazidima/avibactam debba essere utilizzato prevalentemente sulla scorta di un isolamento batterico e del relativo antibiogramma

in assenza di valide e più collaudate alternative terapeutiche o empiricamente nelle infezioni gravi dopo fallimento di almeno una linea di terapia.

L'utilizzo nella terapia empirica dovrebbe essere scoraggiato e l'uso in alternativa ai carbapenemi dovrebbe essere considerato in accordo con i modelli di antimicrobial stewardship e sulla base della epidemiologia locale, valutando attentamente il rapporto costo/opportunità.

AGGIORNAMENTO DEL DOC 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.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento di febbraio 2018 del Documento PTR n. 229* elaborato dal Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. L'aggiornamento è pubblicato sul portale ER Salute nella sezione del Prontuario Terapeutico Regionale.

Le principali modifiche apportate riguardano la Tabella 2 “Stima del costo dei trattamenti con i DAA rimborsati dal SSN, considerando gli sconti noti e calcolabili”. In particolare, sono stati aggiornati i costi dei trattamenti con:

- Grazoprevir/elbasvir, al fine di tenere conto della offerta migliorativa concordata da MSD con AIFA anticipatamente rispetto al raggiungimento del primo scaglione di 15.000 pazienti trattati secondo la negoziazione prezzo/volume;
- Sofosbuvir/velpatasvir: il 17 ottobre 2017 è iniziato il 2° scaglione previsto dall'accordo e quindi il costo di un trattamento si è ridotto. Il costo indicato in tabella è stato calcolato sulla base di quanto comunicato da Gilead rispetto all'incremento dell'importo mensile delle note di credito conseguenti all'acquisto di una confezione di Eclusa® a partire dal 1 dicembre 2017. La differenza rispetto al prezzo attuale per le confezioni acquistate dalle Aziende Sanitarie dal 17 ottobre al 30 novembre 2017 verrà invece rimborsata alle Aziende sanitarie solo alla fine del primo anno mobile del contratto e cioè a partire da maggio 2018.

L01BC59 TRIFLURIDINA/TIPIRACIL – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri e di specialisti - oncologo, internista), PHT

INSERIMENTO IN PTR PER L'INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico coloretale (CRC), già precedentemente trattati o non considerati candidati per il trattamento con altre terapie disponibili, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR”.

L01XE21 REGORAFENIB – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri e di specialisti - oncologo, internista), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA, PHT

NUOVA RACCOMANDAZIONE RELATIVA ALLA INDICAZIONE TERAPEUTICA GIA' PRESENTE IN PTR: “è indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco trifluridina tipiracil “*per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico coloretale (CRC), già precedentemente trattati o non considerati candidati per il trattamento con altre terapie disponibili, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR*” e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GReFO relativamente al trattamento del tumore del colon retto metastatico di seguito riportate:

Farmaco: Trifluridina/tipiracil

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore del colon-retto metastatico, precedentemente trattati o con controindicazioni/intolleranza ad una o più terapie disponibili (che comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR per i pazienti con

tumore RAS Wild Type) e Performance Status 0-1, **Trifluridina/Tipiracil potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Farmaco: Regorafenib

La CRF approva la nuova raccomandazione elaborata dal Gruppo GREFO su regorafenib, farmaco già presente in Prontuario:

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con tumore del colon-retto metastatico, precedentemente trattati o con controindicazioni/intolleranza ad una o più terapie disponibili (che comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR per i pazienti con tumore RAS Wild Type) e Performance Status 0-1, regorafenib NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).”

Raccomandazione Negativa debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **incerto/sfavorevole**

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno:

In via di definizione per entrambi i farmaci.

L04AA37 BARICITINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, reumatologo)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale baricitinib, farmaco che appartiene ad una nuova classe, gli inibitori della Janus chinasi (anti JAK), per il “*trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato*”.

Approva l’aggiornamento delle raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro sui farmaci biologici in reumatologia che definiscono il ruolo in terapia di baricitinib e tofacitinib (altro anti JAK già autorizzato da EMA ed in fase di negoziazione AIFA e quindi di prossima commercializzazione) rispetto alle alternative disponibili nel trattamento dell’artrite reumatoide dell’adulto (quesiti 4 e 5 del Doc PTR 203). Resta inteso che la CRF si riserva di valutare l’inserimento in PTR di tofacitinib non appena sarà commercializzato, tenendo conto dei criteri di eleggibilità al trattamento che AIFA definirà in fase di negoziazione.

Le raccomandazioni, di seguito riportate (quesiti 4 e 5), sostituiscono quelle contenute nel Documento PTR sopra citato.

Quesito 4 - Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs) o con inibitori della Janus kinasi (tsDMARDs)? Quali sono i farmaci disponibili?

I bDMARDs e tsDMARDs devono essere riservati ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs convenzionali sintetici (csDMARDs).

Il GdL ritiene che i criteri per iniziare il trattamento con un bDMARDs o con un tsDMARDs, siano gli stessi.

In particolare devono essere soddisfatte entrambe le condizioni elencate di seguito:

- **fallimento del trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) con MTX alle dosi terapeutiche massime tollerate, in monoterapia o in associazione con altri csDMARDs. In caso di intolleranza o controindicazioni a MTX, leflunomide e sulfasalazina sono le alternative terapeutiche raccomandate.
- **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:
 - AR in fase attiva: $DAS_{28} > 5,1$ oppure $[DAS_{28} > 3,2 +$ dipendenza dai corticosteroidi + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione;
 - danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari

(erosioni) fra una valutazione e la successiva.

in casi altamente selezionati di AR precoce ed aggressiva (*early aggressive*) con $DAS_{28} > 5,1$ e almeno uno dei seguenti **fattori prognostici negativi:**

- presenza di malattia erosiva;
- presenza di malattia extra-articolare

In quest'ultimo scenario clinico il bDMARDs o tsDMARDs* potrà essere utilizzato come prima scelta terapeutica, purchè in associazione con MTX.

Il GdL concorda che, in considerazione del maggior numero di studi disponibili e della maggiore esperienza clinica, la scelta dovrà rivolgersi preferenzialmente sui bDMARDs.

* i tsDMARDs hanno dimostrato un'efficacia sulla riduzione del danno erosivo solo in associazione con MTX.

Quesito 5 - Quali i criteri di scelta fra le terapie con bDMARDs e tsDMARDs?

Quali i dati di sicurezza?

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

- **adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept e tocilizumab ed i loro biosimilari** siano ugualmente efficaci e sicuri, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione in base alle seguenti considerazioni:
 - la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
 - i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei due studi in cui è stata formulata un'ipotesi di superiorità, in un caso (CTZ+MTX vs ADA+MTX) questa non è stata raggiunta, mentre nell'altro caso tocilizumab in monoterapia si è dimostrato superiore ad adalimumab in monoterapia; in un terzo studio abatacept+MTX ha dimostrato di non essere inferiore ad ADA+MTX.
 - per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia,
 - i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
 - adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
- **i tsDMARDs (baricitinib e tofacitinib)** negli RCT registrativi che hanno arruolato pazienti in fallimento ad un trattamento con csDMARDs si sono dimostrati efficaci e sicuri.

Data la recente commercializzazione sono opportune alcune considerazioni:

- l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata (in particolare per baricitinib) per quanto riguarda efficacia e sicurezza nel lungo termine;
- solo baricitinib + MTX ha dimostrato la superiorità nello studio di confronto con adalimumab + MTX, mentre tofacitinib + MTX ha dimostrato la non inferiorità.
- entrambi i farmaci hanno dimostrato efficacia clinica anche in monoterapia mentre l'efficacia sulla progressione del danno radiologico è stata osservata solo in associazione con MTX.

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

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- con il miglior rapporto costo-opportunità

nel rispetto delle preferenze del paziente.

S01XA24 CENGERMIN – loc, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oculista), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA, INNOVATIVITA' TERAPEUTICA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per il collirio a base di cenegermin ha espresso parere favorevole all’inserimento del farmaco in PTR per il “trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti”. La prescrizione da parte delle UU.OO. di Oculistica delle Aziende Sanitarie deve avvenire attraverso il Registro web AIFA. La CRF prende atto dell’inserimento del farmaco nel fondo dei farmaci innovativi non oncologici.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La cheratite neurotrofica (NK) è una malattia degenerativa della cornea causata da un danno del nervo trigemino (es. secondario a cheratite erpetica; neoplasie del SNC, cause iatrogene, etc.), che conduce a perdita della sensibilità corneale e sviluppo di lesioni spontanee dell’epitelio della cornea. Le lesioni sono inizialmente asintomatiche e se non riconosciute e trattate in tempo posso evolvere verso lo sviluppo di ulcerazione, necrosi asettica e perforazione corneale con perdita irreversibile della vista.

Convenzionalmente la malattia viene suddivisa a seconda della gravità in 3 stadi (classificazione di Mackie).

Lo scopo della terapia è prevenire la progressione del danno corneale e promuovere la guarigione dell’epitelio e prevede, a seconda dello stadio, la somministrazione di lubrificanti oculari privi di conservanti più volte al giorno (stadio I/II) con o senza antibiotici; possono anche essere impiegate lenti a contatto terapeutiche che svolgono un’azione protettiva e favoriscono la riparazione delle lesioni corneali.

Al terzo stadio, in cui sono presenti ulcere, viene valutata la opzione chirurgica per evitare la progressione verso la perforazione corneale (es. tarsorrafia, che prevede la chiusura temporanea o permanente delle palpebre, al fine di proteggere la cornea oppure creazione di un lembo congiuntivale).

Cenegermin è il fattore di crescita nervoso umano ottenuto mediante tecnologia del DNA ricombinante da cellule di *E. coli* (rhNGF). L’NGF è una proteina endogena coinvolta nella differenziazione e nel mantenimento dei neuroni, mediata da recettori specifici ad alta affinità (TrkA) e a bassa affinità (p75NTR), espressi nel segmento anteriore dell’occhio (cornea, congiuntiva, iride, corpo ciliare e cristallino), nelle ghiandole lacrimali e nei tessuti intraoculari del segmento posteriore.

L’indicazione nel trattamento della NK moderata/grave (stadio II/III) dell’rhNGF è stata registrata mediante procedura centralizzata. Il farmaco è disponibile come collirio contenente 20 mcg/ml di principio attivo in una soluzione stabilizzata con L-metionina. La posologia è di una goccia nel fornice congiuntivale inferiore dell’occhio interessato/degli occhi interessati, 6 volte al giorno ad intervalli di 2 ore, iniziando al mattino ed entro 12 ore, per 8 settimane.

La registrazione si è basata principalmente sui risultati di 2 RCT di fase II, gli studi NGF0212 e NGF0214, condotti l’uno in Centri europei e l’altro in Centri USA. I due studi di disegno simile hanno arruolato, rispettivamente, 156 e 48 pazienti adulti con NK in stadio II e III. L’obiettivo di dimostrare la superiorità del collirio di cenegermin (10 o 20 mcg/ml nello studio “europeo” o 20 mcg/ml nello studio “americano”) rispetto al solo veicolo in termini di percentuale di pazienti che ottenevano la guarigione corneale completa (esito primario di efficacia), rispettivamente, dopo 4 settimane (studio NGF0212) o 8 settimane (studio NGF0214) di trattamento. Nello studio NGF0212 la percentuale di pazienti con guarigione corneale a 8 settimane era un esito secondario.

I due studi, oltre che per la diversa tempistica di valutazione dell’esito primario di efficacia e per la numerosità campionaria, differivano anche per:

- la formulazione di cenegermin testata: in NGF0212 è stata utilizzata una soluzione priva di L-metionina, presente invece come stabilizzante tra gli eccipienti del collirio nello studio “americano” e presente nella formulazione disponibile in commercio;
- alcune caratteristiche della popolazione studiata: nei pazienti arruolati nello studio “europeo” era più elevata la percentuale di NK in stadio III (51,3%) rispetto allo studio “americano” (31,9%); inoltre, nello studio “europeo” era maggiore il tempo medio dalla diagnosi di NK stadio 2/3 all’arruolamento: 17,6 mesi verso i 7,5 mesi dello studio “americano”.

È pertanto ipotizzabile che la minor prevalenza di NK stadio III nello studio NGF0214 sia legata ad una maggior precocità di arruolamento dei pazienti rispetto allo studio NGF0212.

Principali risultati:

In entrambi gli studi cenegermin si è dimostrato più efficace del solo veicolo nel determinare la guarigione completa della cornea.

Studio NGF0212: a 4 settimane il 54,9% dei pazienti nel braccio cenegermin 10 mcg/ml ed il 58% nel braccio cenegermin 20 mcg/ml aveva ottenuto la guarigione corneale completa (esito primario) vs il 19,6% con il solo veicolo. La differenza assoluta era statisticamente significativa per entrambi i dosaggi; di seguito si riporta il risultato per il dosaggio registrato:

- differenza cenegermin 20 mcg/ml vs veicolo: 38,4%, CI 97,06% da 19,0% a 57,8%.

A 8 settimane il 74% dei pazienti con cenegermin 20 mcg/ml vs il 43,1% con il solo veicolo aveva ottenuto la guarigione completa della cornea (esito secondario; differenza assoluta tra i bracci: 30,9%, CI 97,06% da 10,6% a 51,1%).

Studio NGF0214: a 8 settimane il 69,6% dei pazienti trattati con cenegermin 20 mcg/ml vs il 29,2% di quelli del braccio che ha ricevuto il solo veicolo aveva ottenuto la guarigione corneale completa (esito primario; differenza assoluta tra trattamento e controllo: 40,4%, CI 95% da 14,2% a 66,6%).

I principali eventi avversi segnalati con il trattamento sono stati: dolore oculare (11,1% dei pazienti); infiammazione oculare (8,3%); aumento della lacrimazione (5,6%); dolore alla palpebra (5,6%); sensazione di corpo estraneo nell'occhio (5,6%).

Il 16,8% dei pazienti trattati con il collirio di cenegermin contenente L-metionina ha interrotto il trattamento per eventi avversi nello studio NGF0214.

I documenti PTR n. 229, n. 230*, N. 255*, N. 279*, n. 309* e n. 310* 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/>)*