

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica: DETERMINAZIONE n° 14435 del 28/10/2015

Proposta: DPG/2015/15091 del 22/10/2015

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI E PER L'INTEGRAZIONE

Oggetto: AGGIORNAMENTO SETTEMBRE 2015 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 28/2015

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Luogo di adozione: BOLOGNA data: 28/10/2015

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. 1057 del 24 luglio 2006, n. 1663 del 27 novembre 2006, n.56 del 26 gennaio 2015, n. 193 del 27 febbraio 2015, n. 335 del 31 marzo 2015 e 516 dell'11 maggio 2015;

Richiamate inoltre:

- la Deliberazione della 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;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 392 del 15 aprile 2015 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al completamento del processo di revisione della struttura organizzativa in atto all'interno della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e comunque non oltre il 31/12/2015 e di approvazione del regolamento della Commissione;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 28 del 19 gennaio 2015 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a novembre 2014, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2013 - novembre 2014;

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, recependole modifiche apportate al PTR stesso nel corso delle riunioni della CRF;

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con determinazione n. 10044 del 6 agosto 2015;
- che il 24 settembre 2015 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 duecentoventisette documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.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 28 del 19 gennaio 2015, 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 duecentoventisette documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.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 24 Settembre 2015 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

DOCUMENTO DELLA CRF "I FARMACI BIOSIMILARI ... OVVERO QUANDO SCADE IL BREVETTO DI UN FARMACO BIOTECNOLOGICO: LE IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA IN TERMINI DI SOVRAPPONIBILITÀ E SOSTITUIBILITÀ, TRASFERIMENTO DELLE INDICAZIONI"

DECISIONE DELLA CRF

I farmaci a brevetto scaduto, siano essi equivalenti o biosimilari, non hanno, rispetto a quanto è già disponibile, un valore aggiunto da un punto di vista terapeutico. Rappresentano però un'opportunità di risparmio economico senza nulla togliere ai pazienti sia in termini di efficacia, sia in termini di sicurezza.

L'agenzia Europea dei medicinali (EMA), per prima nel mondo, ha prodotto una numerosa serie di linee guida che consentono di valutare tali farmaci attraverso un percorso solido e trasparente. La consultazione del dossier di valutazione europea (EPAR), disponibile sul sito di EMA, consente di ripercorrere il processo di valutazione e le motivazioni che sottendono le decisioni prese.

La CRF ha elaborato un documento che approfondisce i principi generali applicati nella valutazione di ogni singolo biosimilare ed esprime la posizione della Commissione su tale argomento. **(Documento PTR n.269*)**

Si riportano di seguito i punti principali in merito ai quali si è espressa la Commissione Regionale del Farmaco (CRF)

Reale sovrapponibilità clinica

- I biosimilari vengono sviluppati seguendo un percorso regolatorio e scientifico ben definito; l'EMA è il primo ente regolatorio che ha sviluppato linee guida generali e specifiche da seguire per la registrazione di farmaci biosimilari. Inoltre, il loro percorso di valutazione è reso trasparente attraverso la pubblicazione sul sito dell'Agenzia Europea di tutti i documenti tecnico scientifici a supporto della fase registrativa e di eventuali modifiche intervenute nel corso della vita di questi farmaci.
- L'AIFA, nel suo position paper, prende atto del percorso che l'EMA ha definito per i biosimilari e dichiara che, visto che "il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotta dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale".

Estrapolazione delle indicazioni

Il fatto che EMA applichi le stesse linee guida

- sia ai farmaci biotecnologici di riferimento, quando nel periodo successivo alla commercializzazione vengono apportate modifiche al processo di produzione, alla formulazione, alla via di somministrazione, ecc.
- sia alla fase registrativa dei biosimilari

rappresenta una garanzia per il clinico nel momento della scelta terapeutica.

Ruolo dei biosimilari nei pazienti *drugs naïve* e in quelli già in terapia (switch):

- *pazienti drugs naïve*

Data la qualità del percorso registrativo dei biosimilari, esiste un sostanziale accordo nella comunità scientifica sull'opportunità di utilizzarli nei pazienti di nuova diagnosi; per questo motivo la CRF ribadisce che non esistono ragioni né di carattere regolatorio, né di carattere scientifico, per privilegiare l'uso di un medicinale rispetto ad un altro, sia esso originatore o biosimilare. Fermo restando che l'utilizzo di un qualsiasi farmaco di recente commercializzazione richiede una attenta sorveglianza post marketing. Ne consegue che per il fabbisogno proprio dei pazienti *naïve* nel capitolato tecnico delle gare di acquisto debba essere

inserito in un unico lotto il medicinale originatore insieme ai rispettivi biosimilari, in modo da stimolare la concorrenza tra i produttori.

▪ *pazienti già in terapia (switch)*

Per i pazienti già in trattamento con un determinato prodotto biotecnologico, sia esso originatore o biosimilare, la sostituzione del farmaco in uso non potrà essere automatica, ma dovrà essere valutata dal clinico caso per caso sulla base delle seguenti considerazioni:

- per i biosimilari destinati a trattamenti di breve durata (a prescindere dalla data di commercializzazione), la mancanza di dati di sicurezza non può essere addotta come motivazione per preferire l'uso del medicinale di riferimento rispetto a quello del biosimilare; per entrambi infatti tale dato è ottenibile dagli studi registrativi.
- per i biosimilari approvati da molto tempo e destinati a trattamenti di lunga durata, in considerazione:
 - dell'esperienza clinica maturata negli ultimi dieci anni;
 - dell'assenza di segnalazioni di una maggior frequenza di eventi avversi, di eventi avversi specifici per il biosimilare nonché di dati su problematiche di attivazione immunologica;nell'ambito di un migliore utilizzo delle risorse deve essere valutata la possibilità di passare dal medicinale di riferimento al biosimilare anche nei pazienti già in trattamento, auspicabilmente attraverso una condivisione col paziente stesso.
- per i biosimilari di recente commercializzazione e destinati a trattamenti di lunga durata, è ragionevole comportarsi come per tutti i nuovi farmaci (di sintesi o biotecnologici) ponendo maggiore attenzione agli aspetti riguardanti la sicurezza senza tuttavia precluderne l'utilizzo. I biosimilari hanno comunque il vantaggio di poter mutuare i dati di sicurezza derivati dall'originator.

Ruolo che gioca nella scelta l'indicazione del trattamento (terapia di supporto o che modifica la storia naturale della malattia)

È opportuno ricordare che, qualunque sia la finalità terapeutica del nuovo biosimilare, esso è stato autorizzato dopo un rigoroso e solido confronto verso il medicinale di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza e che ciò consente di escludere, con ragionevole certezza, che il nuovo prodotto abbia un profilo rischio/beneficio significativamente differente rispetto all'originatore, sia esso destinato ad un trattamento di supporto o a una vera e propria terapia

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 approva l'aggiornamento di settembre del Doc. PTR 229 elaborato dal Gruppo di Lavoro (GdL) regionale sui farmaci per la cura dell'epatite C.

MOTIVAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

L'aggiornamento del documento riguarda sia gli aspetti clinici che organizzativi, in particolare, il GdL ha concordato di:

- effettuare un aggiornamento del censimento eseguito nel 2014 per il solo criterio AIFA 1 (pazienti cirrotici) al fine di includere i nuovi casi osservati nel 2015 e programmare al più presto il trattamento (possibilmente entro il 2015),
- garantire, attraverso un attento monitoraggio, il trattamento ai pazienti che rientrano nei criteri AIFA 2, 3, 5 e 6 per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo,
- definire, per i pazienti con fibrosi F3 (criterio AIFA 4) in occasione dei controlli programmati, caso per caso se iniziare subito il trattamento, programmare sempre con il paziente oltre ai successivi controlli anche i tempi di inizio della terapia,

- gestire centralmente i ritrattamenti ed i test di resistenza per individuare caso per caso la strategia diagnostica/terapeutica più appropriata,
- allargare il GdL ad almeno un professionista per ogni provincia al fine di favorire un più vasto confronto ed una più capillare diffusione delle decisioni assunte,
- chiedere alle Aziende Sanitarie di organizzare riunioni provinciali mensili per condividere con tutti i professionisti dei centri prescrittori l'andamento della prescrizione e le decisioni prese,
- individuare nell'ambito del GdL, un piccolo sottogruppo a cui affidare la valutazione delle singole richieste di ritrattamento sia per i pazienti non responder ad un primo ciclo con un nuovo DAA sia per coloro che l'hanno interrotto precocemente per comparsa di eventi avversi. Il sottogruppo formulerà una proposta rispetto al regime terapeutico da utilizzare e alla eventuale esecuzione ed interpretazione dei test di resistenza.

L04AA34 ALEMTUZUMAB - EV, H/OSP. Monitoraggio AIFA (Piattaforma web AIFA).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica".

DECISIONE DELLA CRF

Il farmaco alemtuzumab è inserito nel Prontuario terapeutico regionale. La prescrizione dovrà avvenire, tramite la Piattaforma di monitoraggio AIFA, da parte delle Neurologie già autorizzate dalla Regione alla prescrizione del natalizumab e secondo le raccomandazioni d'uso elaborate dal Gruppo Regionale sui farmaci della sclerosi multipla. Nel documento di prossima pubblicazione saranno raccolte le raccomandazioni d'uso per l'alemtuzumab, la teriflunomide e il dimetifumarato già inserite in PTR con l'aggiornamento di Giugno (In Primo Piano 11 giugno 2015, Determina di aggiornamento del PTR n. 8791 del 13/07/2015).

MOTIVAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Il Gruppo di Lavoro ha concordato che il bilancio opportunità/rischi legato a una terapia con alemtuzumab è molto diverso nei pazienti "ex-novo" rispetto a coloro che hanno già fallito terapie di prima e seconda linea. Pertanto, dopo una valutazione delle prove scientifiche di efficacia e di sicurezza di alemtuzumab, il Gruppo di Lavoro ha prodotto due raccomandazioni d'uso distinte per ciascuno dei due scenari clinici, di seguito riportate:

- ALEMTUZUMAB IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE (SM RR) "EX-NOVO"

"Nei pazienti con SM RR "ex-novo", cioè non precedentemente trattati, alemtuzumab non deve essere utilizzato." – RACCOMANDAZIONE D'USO NEGATIVA FORTE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità MOLTO BASSA e rapporto benefici/rischi SFAVOREVOLE.

Indicatore di uso atteso per alemtuzumab in pazienti con SM RR "ex-novo"

Trattandosi di una raccomandazione negativa forte riguardante numeri assoluti molto esigui, per questo indicatore il Gruppo non ha ritenuto praticabile la formulazione in forma di tasso.

Il numero atteso di pazienti con SM RR non ancora sottoposti a terapie con DMD ai quali in Regione Emilia-Romagna come primo farmaco verrà prescritto alemtuzumab è verosimilmente quantificabile in 2-3 all'anno.

- ALEMTUZUMAB IN PAZIENTI CON SM GIÀ SOTTOPOSTI A TERAPIE MODIFICANTI IL DECORSO DELLA MALATTIA (DMD) DI PRIMA E SECONDA LINEA

"Alemtuzumab potrebbe essere utilizzato in pazienti con SM già sottoposti a trattamenti con DMD se:

- *affetti da una forma maligna di SM*

- almeno un farmaco di prima e uno di seconda linea si sono dimostrati inefficaci o non tollerati.”

RACCOMANDAZIONE D'USO POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e bilancio benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Indicatore di uso atteso per alemtuzumab in pazienti con SM RR già sottoposti a terapie con DMD di 1° e 2° linea

Numeratore: N pazienti con almeno una prescrizione di alemtuzumab nell'anno indice

Denominatore: N pazienti che nel corso dell'anno indice sospendono natalizumab (dato raccogliabile direttamente dalle farmacie aziendali). (Sulla base dell'analisi di dati storici, nel 2014 il corrispondente numero assoluto sarebbe stato: 37)

Tasso di uso atteso: < 30% (Sulla base dell'analisi di dati storici, nel 2014 il corrispondente numero assoluto sarebbe stato: < 11/37).

Considerando un margine di variabilità non quantificabile a priori, si può ragionevolmente prevedere che il numero atteso di pazienti già sottoposti a terapie con DMD di 1° e 2° linea a cui sarà prescritto alemtuzumab in Regione Emilia-Romagna potrà essere compreso tra 10 e 15).

L01XE21 REGORAFENIB - os, A/RNRL. Monitoraggio AIFA (Piattaforma web AIFA).

INDICAZIONE TERAPEUTICA:

“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

A seguito della riclassificazione del regorafenib in classe di rimborsabilità A (GU n.180 del 5-8-2015) il farmaco è inserito nel Prontuario terapeutico regionale per l'indicazione già valutata dal GReFO, ovvero: “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”. La prescrizione dovrà avvenire, tramite la Piattaforma di monitoraggio AIFA, da parte delle oncologie autorizzate dalla Regione e secondo le raccomandazioni d'uso elaborate dal panel GReFO e contenute nel Documento PTR n. 200* “RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED: REGORAFENIB NEL CARCINOMA DEL COLON RETTO AVANZATO PRETRATTATO” che pertanto viene reinserito in PTR.

MOTIVAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Rispetto all'impiego di regorafenib in pazienti con carcinoma del colon retto avanzato, precedentemente trattati oppure non candidabili ad un trattamento contenente chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR, il GReFO ha formulato una RACCOMANDAZIONE D'USO NEGATIVA DEBOLE, sulla base di evidenze considerate di qualità MODERATA e rapporto benefici/rischi INCERTO.

Dopo due votazioni, il Panel risultava sostanzialmente diviso circa la direzione della raccomandazione, in quanto su 16 votanti, 8 si sono espressi per una raccomandazione positiva debole, gli altri 8, per una negativa debole. Pertanto il Panel ha ritenuto più corretto definire la raccomandazione in base all'indicatore di utilizzo atteso e si è espresso per la negativa debole.

Indicatore di monitoraggio:

In considerazione della sostanziale incertezza nell'interpretazione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili, che ha portato il Panel a definire una raccomandazione negativa debole solo dopo 2 votazioni sempre divise, è stato individuato un indicatore di monitoraggio del 30%. E' atteso comunque un range di

utilizzo molto ampio, tra il 5 e il 40% in quanto è prevedibile, sulla base del risultato della votazione, che vi saranno centri in cui il farmaco verrà usato meno (negativa debole) e centri in cui ve ne sarà un maggior impiego (positiva debole). Ogni qualvolta il farmaco verrà prescritto, dovrà essere destinato a pazienti in ottime/buone condizioni generali (PS0-1) e senza alternative terapeutiche (fallimento a precedenti trattamenti comprendenti 5-FU, oxaliplatino, irinotecan, anti VEGF [bevacizumab, aflibercept] e anti EGFR se RAS wt [cetuximab e panitumumab] senza indicazione al rechallenge [progressione entro 3 mesi dalla fine del precedente trattamento]).

INCLUSIONE IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 270* “LINEE GUIDA TERAPEUTICHE /9: I FARMACI PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DELLE ALTERAZIONI BIOCHIMICHE E DEL METABOLISMO MINERALE E OSSEO ASSOCIATE ALLA MALATTIA RENALE CRONICA (MRC) NELL’ADULTO” contenente la sintesi delle raccomandazioni delle Ig/9 terapeutiche (Doc. PTR n. 263)

**I documenti PTR n. 220, 229, 269 e 270 sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e sono consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario regionale dell’Emilia-Romagna (www.saluter.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/2015/15091

IN FEDE

Antonio Brambilla