

# REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## Atti amministrativi

### GIUNTA REGIONALE

**Atto del Dirigente a firma unica:** DETERMINAZIONE n° 10830 del 05/08/2014

**Proposta:** DPG/2014/11416 del 05/08/2014

**Struttura proponente:** SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO  
DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO LUGLIO 2014 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 2111/2013

**Autorità emanante:** IL RESPONSABILE - SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO

**Firmatario:** ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

**Luogo di adozione:** BOLOGNA data: 05/08/2014

## SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO 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 24/07/2006, n. 1663 del 27/11/2006, n. 1173 del 27/07/2009, n.1377 del 20/09/2010, n. 1222 del 4/8/2011, n.1511 del 24/10/2011 e n.725 del 04/06/2012;

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 della Giunta regionale n. 2330 del 22 dicembre 2008 di nomina dei componenti della Commissione regionale del farmaco dal 1 gennaio 2009 fino al 31 dicembre 2010 e di istituzione del Coordinamento delle segreterie delle CPF;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 2129 del 27 dicembre 2010 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco;
- la deliberazione di Giunta Regionale n. 376 dell'8 aprile 2013 di nomina dei componenti della Commissione regionale del farmaco di cui alla DGR 1540/2006 fino al 31 marzo 2015;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 2111 del 30 dicembre 2013 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a novembre 2013, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2012 - novembre 2013;

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](http://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 propria determinazione n. 9930 del 17 Luglio 2014;
- che nel mese di Luglio 2014 la CRF ha proceduto ad un ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dal verbale della riunione tenutasi in data 17 Luglio, agli atti della segreteria amministrativa della Commissione, presso il Servizio Politica del Farmaco, apportando al PTR le modifiche indicate 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 centonovantatré documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna ([www.saluter.it](http://www.saluter.it)), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali n. 5719 del 29/04/2014 di conferimento dell'incarico ad interim di responsabile del Servizio Politica del Farmaco;

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 2111 del 30 dicembre 2013, 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 centonovantatré documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna ([www.saluter.it](http://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 17 Luglio 2014 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

### A10BX04 EXENATIDE RP - sc, A/RRL/PHT, Template AIFA Web Based

#### INCLUSIONE IN PTR DEL FARMACO PER LA SEGUENTE INDICAZIONE TERAPEUTICA:

*“Nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:*

- *metformina,*
- *sulfonilurea,*
- *tiazolidindione,*
- *metformina e sulfonilurea,*
- *metformina e tiazolidindione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali”*

Exenatide a rilascio prolungato (RP) è una formulazione nuova di exenatide in cui il complesso del farmaco in nanoparticelle di polilattato, un polimero biodegradabile, consente un rilascio graduale e la monosomministrazione settimanale. Le concentrazioni allo steady state vengono raggiunte nell'arco di alcune settimane e risultano superiori a quelle ottenibili con la somministrazione bigiornaliera della formulazione a rilascio immediato. Allo stesso modo, una volta sospesa la somministrazione del farmaco il principio attivo impiega altrettanto tempo per raggiungere livelli nel plasma non più rilevabili.

Tale cinetica peculiare, si traduce in una diversa persistenza in circolo rispetto alla formulazione bigiornaliera che oltre ad influenzare la frequenza delle somministrazioni comporta anche un effetto più pronunciato sui bersagli dell'azione di exenatide, come si può desumere dal fatto che la formulazione a rilascio prolungato abbassa stabilmente i livelli di glucagone basale in modo maggiore rispetto alla formulazione a rilascio immediato, con conseguenze a lungo termine non note.

Negli studi che ne hanno valutato l'efficacia in terapia add on ad ipoglicemizzanti orali (duplice o triplice terapia di associazione), exenatide a rilascio prolungato si è dimostrato significativamente più efficace della formulazione a rilascio immediato, di sitagliptin o pioglitazone e della insulina glargine nel determinare, in terapia di associazione, una riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline (esito primario valutato) ma la differenza rispetto al comparator è stata in tutti i casi inferiore all'1%. Nello studio di confronto con lixisenatide la non inferiorità rispetto al comparator in termini di riduzione dei livelli di HbA1c non è stata dimostrata.

Analogamente a quanto osservato con gli altri GLP-1 analoghi, anche il trattamento con exenatide RP ha comportato una riduzione di peso in media di 3-4 kg.

Entrambi gli effetti (sulla Hb glicata e sul peso) si sono mantenuti durante le fasi di estensione degli studi che hanno coperto un periodo massimo di 84 settimane.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, la tollerabilità gastrica di exenatide RP appare migliore di quella della formulazione a rilascio immediato (in particolare, sono risultati meno frequenti le segnalazioni di nausea e vomito). 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; va, tuttavia, tenuto presente che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve e che il farmaco è destinato ad essere utilizzato in una popolazione giovane di pazienti, pertanto in mancanza di informazioni a lungo termine sulla safety il profilo di rischio appare incerto.

Per le considerazioni sopra riportate, la CRF nell'esprimere parere favorevole all'inserimento di exenatide RP in PTR, ritiene che stante l'attuale carenza di evidenze sulla sicurezza nel lungo termine dei GLP-1 analoghi più in generale e delle formulazioni a più lunga persistenza in circolo in particolare, e le limitate conoscenze degli effetti metabolici derivanti dal loro meccanismo d'azione, la scelta della molecola da utilizzare deve seguire il principio di cautela. Pertanto, i GLP-1 analoghi a più lunga persistenza in circolo dovrebbero essere considerati nei casi di intolleranza per comparsa di eventi avversi (in particolar modo gastroenterici) o in cui fattori non clinici rendano difficoltosa l'aderenza alla terapia (scarsa compliance del paziente a multiple somministrazioni sottocute, difficoltà a preparare il farmaco e a eseguirne correttamente la somministrazione, etc.). [Doc. PTR n. 226\*]

## **A10BX10 LIXISENATIDE - sc, A/RRL/PHT, Template AIFA Web Based**

### **INCLUSIONE IN PTR DEL FARMACO PER LA SEGUENTE INDICAZIONE TERAPEUTICA:**

***“Trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l’esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico”***

Lixisenatide è un GLP-1 analogo a breve emivita che prevede la monosomministrazione giornaliera, analogamente a liraglutide che però presenta una emivita plasmatica molto superiore.

L’efficacia di lixisenatide nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in duplice o triplice terapia di associazione con ipoglicemizzanti orali è stata valutata nell’ambito di RCT in cui il farmaco è stato confrontato perlopiù con placebo, rispetto al quale è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline (esito primario valutato). La differenza assoluta di riduzione di HbA1c ottenuta rispetto al placebo si attesta in un range fra 0,37% e 0,49%.

Solo uno studio ha confrontato il farmaco con un comparator attivo, exenatide a rilascio immediato (IR), un altro GLP-1 analogo che presenta una emivita paragonabile a lixisenatide ma richiede 2 somministrazioni/die. La differenza assoluta nella riduzione dei livelli di HbA1c (esito primario) ottenuta con lixisenatide rispetto a exenatide IR è stata valutata nel dossier registrativo EMA sia nella popolazione mITT (come definito nel protocollo dello studio) che nella popolazione per protocol (come raccomandano le linee guida EMA sulla conduzione degli studi di non inferiorità). Il risultato è stato al limite del margine di non inferiorità nell’analisi mITT e sopra tale margine nell’analisi per protocol, in cui di fatto la non inferiorità risulta non dimostrata. Nello stesso studio, la riduzione del peso (esito secondario clinicamente rilevante) è stata più pronunciata con exenatide (-3,98 Kg) che con lixisenatide (-2,96 Kg).

I principali eventi avversi segnalati negli studi clinici hanno riguardato il tratto gastroenterico (principalmente nausea, vomito e diarrea), analogamente agli altri GLP-1 analoghi ed hanno avuto carattere transitorio. 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; va, tuttavia, tenuto presente che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve e che il farmaco è destinato ad essere utilizzato in una popolazione giovane di pazienti, pertanto in mancanza di informazioni a lungo termine sulla safety il profilo di rischio appare incerto.

Per le considerazioni sopra riportate, la CRF nell’esprimere parere favorevole all’inserimento di lixisenatide in PTR, sottolinea che stante l’attuale carenza di evidenze sulla sicurezza nel lungo termine dei GLP-1 analoghi più in generale e delle formulazioni a più lunga persistenza in circolo in particolare, e le limitate conoscenze degli effetti metabolici derivanti dal loro meccanismo d’azione, la scelta della molecola da utilizzare deve seguire il principio di cautela. Pertanto, i GLP-1 analoghi a più lunga persistenza in circolo dovrebbero essere considerati nei casi di intolleranza per comparsa di eventi avversi (in particolar modo gastroenterici) o in cui fattori non clinici rendano difficoltosa l’aderenza alla terapia (scarsa compliance del paziente a multiple somministrazioni sottocute, difficoltà a preparare il farmaco e a eseguirne correttamente la somministrazione, etc.). **[Doc. PTR n. 227\*]**

**INCLUSIONE IN PTR DEL “DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO - INDICAZIONI SULLA GESTIONE DELLE EMERGENZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI” realizzato dal gruppo multidisciplinare regionale sui farmaci per la cura della patologia in oggetto.**

Il documento fornisce indicazioni sulla gestione pratica delle emergenze emorragiche in corso di trattamento anticoagulante, sia con i farmaci anti-vitamina K (AVK) sia con i nuovi anticoagulanti orali (Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban). Il documento è articolato in cinque quesiti clinici per la cui trattazione si rimanda al documento integrale pubblicato su Saluter **[Doc. PTR n. 228\*]**

**INCLUSIONE IN PTR DEL “DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DELLE PRIORITÀ D’USO SUL BREVE TERMINE – SOFOSBUVIR E ALTRI ANTIVIRALI DIRETTI NELL’EPATITE C CRONICA”, realizzato dal gruppo multidisciplinare regionale sui farmaci per la cura della patologia in oggetto.**

Il documento definisce le priorità d’uso dei nuovi antivirali nel breve termine (entro dicembre 2014) e analizza le problematiche legate al loro attuale utilizzo nella pratica clinica, compreso il ricorso all’uso compassionevole, che al momento è l’unica possibilità di accesso ai nuovi farmaci antivirali diretti per il trattamento dell’epatite C cronica.

L’EMA, nel corso del 2013 e del 2014, ha espresso, sulla base di prove di efficacia disponibili, un parere favorevole a Programmi di uso compassionevole per sofosbuvir, per daclatasvir in associazione a sofosbuvir e per sofosbuvir in associazione preconstituita con ledipasvir, suggerendo specifiche modalità di trattamento a seconda del genotipo di HCV infettante per categorie di pazienti ben definite

L’AIFA, in seguito all’interruzione della procedura negoziale con l’azienda farmaceutica Gilead, con comunicati dell’ 11 giugno e del 9 luglio 2014 (Allegati 5,6), ha reso disponibile l’avvio di una procedura di fornitura gratuita per il solo farmaco sofosbuvir, secondo il D.M. 8 maggio 2003.

L’uso terapeutico (compassionevole) del farmaco concordato tra AIFA e Gilead prevede una fornitura del farmaco ai casi più urgenti, nello specifico a pazienti con:

- recidiva severa di epatite dopo trapianto di fegato (epatite fibrosante colestatica o epatite cronica con grado di fibrosi >F2 METAVIR)
- cirrosi scompensata in lista per trapianto epatico (MELD < 25).

Vista l’urgenza dei trattamenti nei pazienti che rispondono ai criteri sopra riportati, si raccomanda agli operatori sanitari coinvolti la massima sollecitudine nello svolgimento della pratica. **[Doc. PTR n. 229\*]**

**S01LA05 AFLIBERCEPT - intravitreale, H/OSP, Monitoraggio AIFA (Nuova piattaforma web AIFA)**

**INCLUSIONE IN PTR DELLA NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA:**

**“Trattamento negli adulti della compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (central retinal vein occlusion - CRVO)” E AGGIORNAMENTO DEL DOC. PTR n.224**

**TRATTAMENTO DELL’EDEMA MACULARE SECONDARIO AD OCCLUSIONE VENOSA RETINICA CENTRALE (CRVO)**

Due RCT di disegno simile (studi GALILEO e COPERNICUS) hanno valutato l’efficacia di aflibercept rispetto a sham injection (procedura di iniezione che prevedeva l’uso di una siringa senza ago) nel trattamento della riduzione della acuità visiva secondaria ad edema maculare da CRVO. Entrambi gli studi prevedevano dopo le prime 24 settimane in cui il trattamento è stato somministrato mensilmente, una fase di estensione (fino a 2 anni per COPERNICUS e 78 settimane per GALILEO) in cui le somministrazioni avvenivano “al bisogno” secondo criteri predefiniti di ritrattamento. In entrambi gli studi il farmaco si è dimostrato più efficace della sham injection nel migliorare l’acuità visiva, sia in termini di percentuale di pz che hanno recuperato almeno 15 lettere alla 24° settimana (esito primario di efficacia),

che di guadagno nella BCVA media. E' stato inoltre significativamente più efficace nel determinare una riduzione dello spessore medio centrale della retina a 24 settimane. I risultati in termini di acuità visiva sono stati confermati a 52 settimane in entrambe gli studi e a 2 anni in COPERNICUS (l'unico dei 2 studi per cui sono disponibili i risultati oltre il primo anno). Il numero medio di somministrazioni durante la fase di estensione è stata di circa 3 in entrambi gli studi. Gli eventi avversi segnalati sono stati quelli attesi per la tipologia di farmaco (anti VEGF) e la modalità di somministrazione (ivtr); solo per quanto riguarda l'acuità visiva è stato segnalato un peggioramento in modo significativamente più frequente nel gruppo aflibercept che nel gruppo sham durante la fase di trattamento "al bisogno", in cui le somministrazioni sono state meno frequenti. Le autorità regolatorie hanno chiesto che durante le attività routinarie di farmacovigilanza tale evento venga monitorato con attenzione.

Non sono disponibili studi di confronto diretto con ranibizumab.

In base alle considerazioni sopra riportate al fine di rendere disponibile un'ulteriore opzione per il trattamento della CRVO e favorire la concorrenza fra gli anti VEGF disponibili nelle procedure di acquisto per l'uso comune prevalente, la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento di aflibercept in PTR per il trattamento della compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a CRVO. **[Aggiornamento del Doc. PTR n. 224\*]**

#### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE GIA' IN PTR**

- *Degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa [Doc. PTR n. 224]*

**\* I documenti PTR n. 224, 226, 227, 228, 229 sono agli atti del Servizio Politica del Farmaco ed sono consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario regionale dell'Emilia-Romagna ([www.saluter.it](http://www.saluter.it))**

REGIONE EMILIA-ROMAGNA  
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Antonio Brambilla, Responsabile del SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO 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/2014/11416

IN FEDE

Antonio Brambilla