

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica DETERMINAZIONE

Num. 15926 del 11/10/2017 BOLOGNA

Proposta: DPG/2017/16394 del 10/10/2017

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

Oggetto: RETTIFICA DETERMINAZIONE N.10851 DEL 4 LUGLIO 2017 DI
AGGIORNAMENTO A MAGGIO 2017 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO
REGIONALE ADOTTATO CON DGR 2013/2016

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;

Richiamate le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale:

- n. 2416 del 29 dicembre 2008 avente per oggetto: "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 s. m.;
- n.193/2015, n.516/2015, n.628/2015 e s.m., n.56/2016, n.270/2016, n.622/2016, n.702/2016, n.1107/2016, n.1681/2016, n. 2344/2016, n. 3/2017, n. 477/2017;

Richiamati, altresì:

- 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.;
- la deliberazione di Giunta regionale n.89 del 30 gennaio 2017 recante "Approvazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione 2017-2019";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 486 del 10 aprile 2017 "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.Lgs. n. 33 del 2013. Attuazione del Piano triennale di prevenzione della corruzione 2017-2019";

Richiamata in particolare la propria determinazione n.10851 del 4 luglio 2017 di aggiornamento a maggio 2017 del Prontuario Terapeutico Regionale adottato con DGR 2013/2016 con la quale sono state approvate le decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 18 maggio 2017;

Considerato opportuno, al fine di distinguere con maggiore chiarezza le decisioni riguardanti la specialità medicinale di propranololo sciroppo da quelle inerenti le preparazioni galeniche magistrali a base di propranololo, rettificare l'allegato A della richiamata determinazione n.10851 del 4 luglio 2017, togliendo il riferimento allo sciroppo laddove si dispone in merito a queste ultime;

Attestata, ai sensi della deliberazione n. 2416/2008 la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di rettificare la propria determinazione n.10851 del 4 luglio 2017 di aggiornamento a maggio 2017 del Prontuario Terapeutico Regionale adottato con DGR 2013/2016, con la quale sono state approvate le decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 18 maggio 2017, per le motivazioni di cui in premessa;
2. di approvare, pertanto, l'allegato A parte integrante e sostanziale del presente provvedimento che sostituisce integralmente l'Allegato A della determinazione n.10851 del 4 luglio 2017;
3. di confermare in ogni altra sua parte la determinazione n. 10851/2017.

Antonio Brambilla

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 18 MAGGIO 2017 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

A07AA11 RIFAXIMINA – os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: infettivologo, internista, gastroenterologo), PHT

NON INCLUSIONE IN PTR DEL FARMACO PER LA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica conclamata in pazienti di età \geq 18 anni. Nel principale studio registrativo, il 91% dei pazienti ha assunto in concomitanza lattulosio. Si devono tenere in considerazione le Linee-guida ufficiali sull’uso corretto degli agenti antibatterici.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere non favorevole all’inserimento in PTR di rifaximina compresse da 550 mg, sulla base delle seguenti motivazioni:

- l’utilizzo della rifaximina 550 mg nella pratica clinica è circoscritto ai pazienti con encefalopatia epatica clinicamente manifesta, pazienti le cui caratteristiche cliniche e la frequenza di accesso al centro prescrittore per il follow up sono tali da rientrare nei criteri per la presa in carico da parte delle Aziende sanitarie;
- il principio attivo rifaximina è già presente in PTR nella dose da 200 mg che presenta tra le indicazioni terapeutiche l’uso “come coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie”.
- le principali Linee Guida internazionali (AASLD / EASL, 2014) raccomandano la rifaximina, in associazione a lattulosio, per la profilassi delle recidive di episodi di encefalopatia epatica, riconoscendo che il farmaco determina una riduzione dei batteri produttori di ioni ammonio presenti nel tratto gastroenterico. Le raccomandazioni non fanno riferimento ad un dosaggio specifico e la maggior parte della letteratura disponibile deriva da studi in cui sono stati utilizzati dosaggi di 1.100-1.200 mg/die, ottenuti da varie formulazioni di rifaximina;
- per gli usi ospedalieri, compresa la presa in carico dei pazienti ambulatoriali, nel caso della rifaximina da 200 mg è possibile un acquisto mediante procedura di gara in concorrenza; nel caso invece della rifaximina 550 mg è necessario un acquisto in esclusiva;

La CRF quindi non ritiene di dover procedere ad aggiornare il PTR in quanto il nuovo dosaggio di rifaximina nel contesto regionale presenta un bilancio costo/beneficio sfavorevole.

Resta inteso che a livello delle singole Aziende sanitarie potranno essere valutati acquisti limitati per singoli pazienti che presentano difficoltà di adesione alla terapia.

A07EA06 BUDESONIDE (COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO) – os, A RR

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: “è indicato negli adulti per indurre la remissione nei pazienti con colite ulcerosa (CU) attiva da lieve a moderata nei casi in cui il trattamento con 5-ASA non è sufficiente.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva le raccomandazioni elaborate dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia rispetto al trattamento farmacologico della rettocolite ulcerosa.

La CRF decide, inoltre, di inserire in PTR una nuova formulazione per via orale di budesonide a rilascio prolungato. Essa si colloca nell’ambito dei trattamenti convenzionali poichè “indicata negli adulti per indurre la remissione nei pazienti con colite ulcerosa (CU) attiva da lieve a moderata nei casi in cui il trattamento con 5-ASA non è sufficiente per il trattamento della rettocolite ulcerosa”.

La CRF prevede la possibilità di erogazione diretta di questa formulazione nell’ambito della presa in carico dei pazienti con tale patologia.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia a cui aveva dato mandato di elaborare un documento che definisse criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della Colite Ulcerosa (CU) sulla base delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

In particolare, rispetto ai trattamenti convenzionali nei vari scenari della CU (5-ASA per via orale e/o rettale, steroidi per via rettale o orale), il GdL, nella fase d'induzione della remissione nelle forme ad attività lieve-moderata a localizzazione estesa, ha raccomandato di *“considerare la somministrazione di uno steroide per via orale se il paziente presenta risposta non sufficiente o è intollerante a 5-ASA o le condizioni cliniche suggeriscono la necessità di una pronta risposta.”*

Si inserisce in questo contesto in alternativa alle formulazioni orali di metilprednisolone, prednisone, beclometasone dipropionato (BDP) anche la formulazione di budesonide MMX che presenta una struttura a multi-matrice ricoperta da un rivestimento gastroresistente di polimeri idrofili e lipofili che rilasciano il farmaco ad una velocità controllata nell'intero colon.

Per quanto riguarda il ruolo degli anti-TNF alfa nel trattamento della CU, il GdL ha formulato le seguenti RACCOMANDAZIONI:

il Gruppo di Lavoro raccomanda:

- nei **pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa l'uso di infliximab (originatore o biosimilare).
Infliximab può essere usato anche nel mantenimento in chi ha iniziato con questo farmaco.
- nei **pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10) il ricorso a un anti-TNF alfa deve essere considerato, in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:
 - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
 - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

All'interno della classe degli anti-TNF alfa, in assenza di studi di confronto diretto, e sulla base delle attuali prove di efficacia, il GdL raccomanda di considerare:

adalimumab, golimumab e infliximab o un loro biosimilare, come farmaci di riferimento.

In assenza di dati che confermino il profilo di sicurezza dei farmaci biologici nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, la scelta di utilizzare un anti-TNF alfa in questa fascia di età deve essere considerata caso per caso dopo aver valutato con estrema attenzione rischi e benefici del trattamento.

Il Gruppo di Lavoro ha identificato:

- alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta dello specifico farmaco.

In particolare quando alla CU si associano:

- manifestazioni oculari (adalimumab o infliximab);
- psoriasi a placche degli adulti (adalimumab o infliximab);
- spondiloartriti che richiedano l'utilizzo di un anti-TNF alfa (adalimumab, golimumab, infliximab);
- idrosadenite (adalimumab).

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, la scelta terapeutica fra anti-TNF alfa disponibili dovrà tener conto anche del migliore rapporto costo/opportunità, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Le raccomandazioni relative al posto in terapia di vedolizumab erano state recepite nella riunione della CRF di gennaio 2017 e non sono, pertanto, qui riportate.

Il Documento di raccomandazioni è di prossima pubblicazione.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N 182 “DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO SUL RUOLO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) NELLA PREVENZIONE DEL CARDIOEMBOLISMO NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento di maggio del Documento PTR n. 182* e raccomanda che le CF AV attraverso incontri con i clinici prescrittori ne diano diffusione e attuino il monitoraggio della aderenza della prescrizione alle raccomandazioni in esso contenute.

C07AA05 PROPRANOLOLO (SOLUZIONE) – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri specialistici individuati dalle regioni), PT AIFA cartaceo, PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: “trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica:

- emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni,
- emangiomi ulcerati accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione,
- emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti.

Il trattamento deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi.”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 300 “PROCEDURA DI ALLESTIMENTO DEL GALENICO MAGISTRALE DI PROPRANOLOLO SCIROPPO PER USO PEDIATRICO”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha deciso di:

- **inserire in PTR la specialità medicinale di propranololo sciroppo (3,75 mg/ml di propranololo base, corrispondenti a 4,28 mg/ml di propranololo cloridrato);**
- **rendere disponibile il propranololo come galenico magistrale per tutti gli usi clinici previsti in ambito pediatrico, uniformando le modalità di allestimento da parte dei laboratori galenici delle Aziende Sanitarie della RER attraverso l’adozione di una Procedura unica regionale, definita nell’ambito di uno specifico Gruppo di Lavoro nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione. Tenuto conto delle esigenze maturate nel corso del tempo, decide, inoltre, di mettere a disposizione le seguenti concentrazioni: 1mg/ml, 2mg/ml e 5mg/ml di propranololo cloridrato (Documento PTR n. 300*);**
- **accogliere la proposta del Gruppo di Lavoro di allegare alla preparazione galenica magistrale una “Sintesi informativa” sul preparato galenico rispetto alla composizione, all’aspetto, alla validità e conservazione, alle modalità di assunzione, ecc.”, che viene approvata (Documento PTR n. 300);**
- **prevedere che la erogazione avvenga sia per il galenico magistrale che per la specialità attraverso la sola distribuzione diretta.**

La prescrizione della specialità di propranololo sciroppo è limitata ai pazienti seguiti presso centri pediatrici con diagnosi, da parte di unità operativa ospedaliera pediatrica, come da determina di AIFA (GU n. 79 del 5 aprile 2016).

La prescrizione della preparazione galenica magistrale è consentita agli specialisti che nelle Aziende sanitarie della RER si occupano della diagnosi e follow up dei pazienti pediatrici per tutti gli usi clinici previsti per il propranololo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

A seguito della negoziazione da parte di AIFA dello sciroppo di propranololo per l’uso nel trattamento degli emangiomi infantili la Commissione regionale del Farmaco ha preso in esame tale formulazione, osservando che è disponibile in una unica concentrazione di principio attivo (3,75 mg/ml di propranololo base, corrispondenti a 4,28 mg/ml di propranololo cloridrato). Secondo quanto riportato in scheda tecnica, la posologia prevede la somministrazione di una dose iniziale pari a 1mg/kg/die in due somministrazioni da 0,5 mg/kg e una dose di mantenimento di 3 mg/kg/die (in due somministrazioni da 1,5 mg/kg), raggiunta gradualmente con incrementi di 1 mg/kg/die per settimana, sotto controllo medico. L’adattamento della posologia in funzione dell’aumento del peso avviene, quindi, esclusivamente attraverso il prelievo di volumi crescenti di sciroppo mediante la siringa dosatrice acclusa alla confezione.

La CRF ha, inoltre, rivalutato gli altri usi clinici pediatrici previsti per il propranololo, in base all’elenco dei farmaci di uso consolidato in ambito pediatrico della Legge 648/96 (Lista farmaci pediatrici cardiovascolari, aggiornamento di febbraio 2017).

Si tratta di usi ampiamente consolidati per i quali sinora per la assenza di prodotti disponibili i laboratori galenici dei Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie hanno allestito il preparato galenico magistrale, sulla base della prescrizione medica.

Durante l'analisi è emerso che:

- il trattamento di pazienti pediatriche con propranololo prevede la somministrazione di dosi variabili del principio attivo in funzione del peso corporeo del bambino, che incrementa durante il periodo di utilizzo e comporta un riadeguamento periodico della dose somministrata;
- da una ricognizione effettuata con i Servizi di Farmacia delle Aziende sanitarie della RER è emerso che i laboratori di galenica dei Servizi di Farmacia, tenuto conto della necessità di adattamento della posologia all'aumentare del peso del paziente, producono preparazioni magistrali di propranololo sciroppo a concentrazioni di principio attivo diverse in modo da facilitare la somministrazione personalizzata del volume di farmaco in funzione del dosaggio prescritto.
- la ricognizione ha, inoltre, evidenziato che nei diversi laboratori vengono seguite modalità di preparazione non omogenee e allestite concentrazioni differenti, pur nel rispetto delle Norme di Buona preparazione (NBP).

Tenuto conto di quanto sopra riportato la CRF ha dato mandato al Gruppo regionale dei farmacisti che si occupano di galenica in ambito oncologico (rete delle farmacie oncologiche, ROFO), allargato ai farmacisti che si occupano di galenica magistrale non oncologica, di predisporre una procedura regionale di allestimento al fine di uniformare sia le modalità di preparazione dello sciroppo sia le concentrazioni prodotte a livello dei Laboratori Galenici di tutte le Aziende Sanitarie della RER.

Tenuto conto delle esigenze maturate nel corso del tempo, Il Gruppo di Lavoro ha concordato di produrre le seguenti concentrazioni di propranololo sciroppo: 1mg/ml, 2mg/ml, 5mg/ml di propranololo cloridrato.

Il Gruppo di Lavoro ha, inoltre, predisposto una "Sintesi informativa" che deve accompagnare ogni preparazione galenica ed essere quindi consegnata ai genitori del piccolo paziente. Il documento contiene informazioni sul preparato galenico rispetto alla composizione, all'aspetto, alla validità e conservazione, alle modalità di assunzione, ecc.

La CRF ha preso in esame ed approvato la "Procedura di allestimento del galenico magistrale di propranololo sciroppo per uso pediatrico" e la Sintesi informativa (**Documento PTR n. 300**).

C10AX12 LOMITAPIDE – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: cardiologo, endocrinologo, internista), PHT INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: "come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo)."

C10AX13 EVOLOCUMAB – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri e di centri specialistici individuati dalle regioni o su prescrizione di cardiologo, internista), PHT, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: "Ipercolesterolemia e dislipidemia mista: nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di C-LDL target con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Ipercolesterolemia familiare omozigote: in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'effetto di evolocumab sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è ancora stato determinato."

C10AX14 ALIROCUMAB – sc, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri identificati dalle regioni o di specialisti: cardiologo, internista), PHT, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: "in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL (C-LDL) con la dose massima tollerata di statine oppure
- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

L'effetto di alirocumab su morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato ancora determinato."

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 301 "DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO SUL RUOLO DI ALIROCUMAB ED EVOLOCUMAB NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha:

- approvato le raccomandazioni elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale sui farmaci ipolipemizzanti e contenute nel “Documento regionale di indirizzo sul ruolo di alirocumab ed evolocumab nella prevenzione cardiovascolare” che entra a far parte integrante del PTR (Documento PTR n. 301*);
- espresso parere favorevole all’inserimento in PTR dei PCSK9 inibitori, alirocumab ed evolocumab, e di lomitapide.

La prescrizione di tali farmaci dovrà avvenire da parte degli specialisti che operano nei Centri prescrittori individuati dalla regione Emilia Romagna in accordo con le raccomandazioni contenute nel “Documento regionale di indirizzo sul ruolo di alirocumab ed evolocumab nella prevenzione cardiovascolare” e, per quanto riguarda i PCSK9 inibitori, attraverso il Registro web AIFA. L'erogazione è riservata alla sola distribuzione diretta sia per i PCSK9 inibitori sia per lomitapide.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha approvato le raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro sui farmaci ipolipemizzanti a cui aveva dato mandato di elaborare un documento al fine di definire il posto in terapia degli inibitori della proteina PCSK9 (alirocumab ed evolocumab) e fornire indicazioni per:

- ottimizzare il trattamento ipolipemizzante con i farmaci attualmente disponibili attraverso la individuazione della strategia terapeutica ottimale;
- individuare le categorie di pazienti per i quali l'utilizzo dei PCSK9 inibitori può effettivamente rappresentare un valore terapeutico aggiunto dal punto di vista clinico;
- definire gli indicatori di uso atteso, anche al fine di monitorare l'aderenza alle raccomandazioni prodotte.

Il Documento è articolato in 6 quesiti clinici, con le relative raccomandazioni. Per ogni quesito sono riportate inoltre le motivazioni ed i commenti del Gruppo di Lavoro. In particolare:

- il 1° quesito riguarda la classificazione delle dislipidemie;
- il 2° i target terapeutici da raggiungere in prevenzione CV primaria e secondaria rispetto ai livelli di rischio CV e gli schemi terapeutici da utilizzare;
- il 3° si focalizza su come definire l'intolleranza alle statine con particolare riferimento alla tossicità muscolare;
- il 4° ed il 5° quesito si focalizzano sulla identificazione dei pazienti candidati al trattamento con alirocumab ed evolocumab in prevenzione primaria o secondaria, rispettivamente;
- il 6° quesito riguarda il ruolo in terapia di lomitapide.

Rispetto al ruolo di **alirocumab ed evolocumab in prevenzione primaria**, il GdL ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONE:

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in prevenzione primaria a carico del SSN nei seguenti scenari clinici:

- pazienti di età ≥ 12 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).
- pazienti di età ≥ 18 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) in cui sono state escluse cause secondarie di ipercolesterolemia che presentano un Dutch Lipid Score >8
- in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL > 130 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi,
- che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe senza raggiungere il target
oppure
- che presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito nella Fig. 1 (vedi documento).

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione primaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello in particolare in presenza di un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni molto alto

(carte SCORE \geq 10%) e dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di C-LDL previsto di 130 mg/dL.

E ha definito i seguenti INDICATORI DI MONITORAGGIO:

- % pz. in trattamento con un iPCSK9 cui sia stata prescritta, continuativamente nei 6 mesi precedenti l'inizio del farmaco, una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe.
Obiettivo per il 2017: >95%
- % pz. in trattamento con un iPCSK9 sul totale di pz. con età \leq 80 aa in trattamento continuativo con una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe (dato di incidenza).
Obiettivo per il 2017: \leq 20%.

* *l'associazione preconstituita di ezetimibe+simvastatina è esclusa dal calcolo del denominatore in quanto i dosaggi di simvastatina che contiene non sono considerati ad alta intensità.*

Rispetto al ruolo di **alirocumab ed evolocumab in prevenzione secondaria**, il GdL ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONE:

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in prevenzione secondaria nei seguenti scenari clinici:

- pazienti di età \geq 12 anni e \leq 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).
- pazienti di età \geq 18 anni e \leq 80 anni con:
 - ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)
 - ipercolesterolemia non familiare
 - dislipidemia mista
- in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL $>$ 100 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi
 - che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe senza raggiungere il target
oppure
 - presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1 (vedi documento).

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione secondaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di LDL previsto di 100 mg/dL.

E ha definito i seguenti INDICATORI DI MONITORAGGIO:

- % pz. in trattamento con un iPCSK9 cui sia stata prescritta, continuativamente nei 6 mesi precedenti l'inizio del farmaco, una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe.
Obiettivo per il 2017: >95%
- % pz. in trattamento con un iPCSK9 sul totale di pz. con età $<$ 80 aa in trattamento continuativo con una statina ad alta intensità + ezetimibe* o la sola ezetimibe (dato di incidenza).
Obiettivo per il 2017: \leq 20%.

* *l'associazione preconstituita di ezetimibe+simvastatina è esclusa dal calcolo del denominatore in quanto i dosaggi di simvastatina che contiene non sono considerati ad alta intensità.*

Rispetto al ruolo in terapia di **lomitapide**, il GdL ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONE:

Lomitapide rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il farmaco, studiato in un numero limitato di soggetti, in considerazione del suo costo estremamente elevato, rispetto a evolocumab, dovrebbe essere considerato come un'opzione di seconda scelta in aggiunta a una terapia di base con una statina associata ad ezetimibe quando evolocumab non può essere utilizzato, risulta scarsamente efficace o non è tollerato. (**Documento PTR n. 301**)

G03BA03 TESTOSTERONE – gel, A/nota AIFA 36 RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: endocrinologo, urologo, andrologo), PT, PHT

INDICAZIONI TERAPEUTICHE REGISTRATE: “terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF:

- recepisce la decisione di AIFA di riclassificare in classe A/nota 36 il testosterone gel in flacone multidose (G.U. n. n. 40 del 17 febbraio 2017) ed esprime parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR;
- decide di mantenere in vigore il Piano terapeutico regionale “per la prescrizione di testosterone i.m. a lento rilascio e in gel” (Documento PTR n. 174) per la prescrizione del testosterone i.m. a lento rilascio e delle altre formulazioni di testosterone gel ancora classificate in classe C (bustine e tubo), per i quali rimangono in vigore i criteri per la prescrizione in regime SSR già definiti.

J05AX SOFOSBUVIR/VELPATASVIR – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista: internista, infettivologo, gastroenterologo), PHT Scheda AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: “trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, HCV) negli adulti.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'aggiornamento del documento PTR n. 229* elaborato dal Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica ed esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della associazione sofosbuvir/velpatasvir. La prescrizione di tale associazione nell'ambito delle strategie terapeutiche per il trattamento dei pazienti con epatite cronica C definite dal Gruppo di lavoro regionale deve avvenire mediante il Registro web AIFA ed il Piano terapeutico SOLE. La dispensazione è riservata alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI della CRF

Il Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento dell'epatite cronica C nella riunione di maggio ha aggiornato il Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine (Documento PTR n. 229) al fine di tenere conto del mutato scenario rispetto al trattamento di questa patologia ed in particolare tenendo conto dei seguenti elementi:

- l'aggiornamento delle raccomandazioni contenute nelle Linee Guida principali internazionali considerate di riferimento per il trattamento dell'epatite cronica C (EASL 2016);
- la disponibilità in commercio di nuove associazioni di antivirali diretti (elbasvir/grazoprevir e sofosbuvir/velpatasvir, primo farmaco pangenotipico);
- la definizione da parte di AIFA di nuovi criteri di eleggibilità al trattamento che prevedono di fatto l'accesso alla terapia a tutti i pazienti con diagnosi di epatite cronica C, nell'ambito del Piano nazionale di eradicazione della malattia che prevede il trattamento di 250.000 pazienti in Italia nell'arco del triennio 2017-2019;
- l'esito della conseguente negoziazione/rinegoziazione degli antivirali diretti;
- l'incertezza rispetto all'uso farmaci sofosbuvir e sofosbuvir/ledipasvir, rispetto ai quali è in corso la riclassificazione in classe C, e alle modalità ed entità del rimborso alle Aziende sanitarie del payback relativo ai trattamenti intrapresi nel periodo di vacatio contrattuale.

Tenuto conto di quanto sopra riportato il GdL ha:

- definito criteri omogenei di arruolamento dei pazienti, applicando principi di priorità clinica e a partire dai criteri di eleggibilità dei registri AIFA dei DAA, con l'obiettivo di garantire, sia per i pazienti già in carico ai singoli Centri che per i pazienti incidenti, l'accesso alla terapia nel più breve tempo possibile a tutti coloro che ne hanno maggiore necessità clinica e programmare, in occasione del controllo ambulatoriale periodico, per tutti i pazienti afferenti ai singoli Centri la tempistica del trattamento;
- confermato le decisioni di carattere generale già assunte rispetto a:
 - o opportunità di privilegiare, fra gli schemi terapeutici disponibili, quello/i che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il miglior rapporto costo/opportunità;
 - o utilizzo preferenziale di trattamenti che non comprendono inibitori delle proteasi NS3 - 4A nei pazienti con mancata risposta o resistenza a boceprevir, telaprevir o simeprevir;
 - o gestione da parte dell'apposito Gruppo delle valutazioni delle richieste di ritrattamento e dei test di resistenza. A questo proposito, è stata modificata la "Scheda regionale per la richiesta di ritrattamento con gli antivirali per l'Epatite C cronica" al fine di includere le seguenti informazioni: presenza di coinfezione HIV/HBV e esecuzione di trapianto di fegato con relativa data;
- adottato le seguenti ulteriori strategie rispetto alla terapia:
 - o prendere in considerazione ove possibile l'utilizzo di schemi comprendenti ribavirina nel caso di pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a regimi contenenti Peginterferon e ribavirina;
 - o valutare la siero/virologia per epatite B prima di iniziare il trattamento con DAA, e nel caso il paziente risulti positivo, attenersi per la gestione alle raccomandazioni riportate nelle linee guida EASL 2016, per evitare la riattivazione del virus HBV.
- aggiornato le tabelle 1 e 2 presenti nel Documento, rispettivamente per quanto riguarda gli schemi terapeutici considerati in quanto raccomandati dalle LG EASL (aggiornamento 2016) e consentiti dai Registri AIFA e i costi/terapia, considerando gli sconti noti e non noti a maggio 2017.

L01XC17 NIVOLUMAB – ev, H OSP REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti."

ELIMINAZIONE DEL DOC PTR N 214 "RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED: AXITINIB NEL CARCINOMA DEL RENE AVANZATO (II LINEA DI TERAPIA)"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF recepisce nel Prontuario Terapeutico Regionale l'estensione di indicazione di nivolumab nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti e approva le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO sul trattamento del tumore renale avanzato, dopo precedente terapia. La prescrizione in accordo con le raccomandazioni deve avvenire attraverso il Registro web AIFA.

Il Panel GReFO ha elaborato le seguenti raccomandazioni rispetto a tutti i farmaci considerati nel tumore renale avanzato:

Raccomandazioni sui farmaci del carcinoma a cellule renali avanzato, in 2° linea di terapia

Farmaco: nivolumab

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato, in seconda linea, in progressione dopo terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) nivolumab in monoterapia deve/potrebbe essere utilizzato" (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)."

Il panel ha espresso una raccomandazione positiva, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione.

Raccomandazione POSITIVA. Panel sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione. Evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.

Farmaco: everolimus

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato, in seconda linea, in progressione dopo terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) everolimus NON deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze di qualità alta e rapporto benefici/rischi sfavorevole.

Farmaco: axitinib

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato, in seconda linea, in progressione dopo terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) axitinib NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

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

Raccomandazioni sui farmaci del carcinoma a cellule renali avanzato, in 3° linea di terapia

Farmaco: nivolumab*

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato, in terza linea, nivolumab in monoterapia potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze di qualità bassa e rapporto benefici/rischi incerto.

** Rispetto alla raccomandazione Positiva debole sull'uso di nivolumab in terza linea di terapia, il Panel precisa che si tratta di pazienti che non siano stati precedentemente trattati con everolimus, in quanto i dati disponibili per la terza linea di terapia derivano dallo studio registrativo di nivolumab (CheckMate 025) in cui la popolazione inclusa era stata precedentemente trattata con 1 o 2 anti-VEGFR, ma non con everolimus, che costituiva il farmaco di confronto.*

Farmaco: everolimus

Raccomandazione:

“Nei pazienti adulti con carcinoma renale avanzato, in terza linea, everolimus NON deve/NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Il panel ha espresso una raccomandazione negativa, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione.

Raccomandazione **NEGATIVA**. Panel sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione. Evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi incerto.

Tali raccomandazioni superano quelle contenute nei seguenti documenti:

- Doc PTR n. 214 “Raccomandazioni evidence-based: axitinib nel carcinoma del rene avanzato (II linea di terapia)” relativo ad axitinib che viene quindi eliminato e
- Doc PTR n. 116 “Raccomandazioni d'uso: Farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico o non operabile in tutte le linee di terapia” per quanto riguarda il solo everolimus nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato in 2° e 3° linea di terapia.

L01XC18 PEMBROLIZUMAB – fl da 100 mg per uso ev.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS \geq 1% e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere pembrolizumab.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha preso in esame le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO per la nuova indicazione di pembrolizumab (fl 100 mg) nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) nella seconda linea di terapia.

Il Panel GReFO ha identificato i seguenti gruppi di pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, indipendentemente dalla istologia, in seconda linea di terapia rispetto ai quali ha elaborato raccomandazioni distinte sulla base del Tumour Proportion Score:

“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, con percentuali di PD-L1 tra 1-49%, pembrolizumab, in seconda linea di terapia, 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.

“Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, con percentuali di PD-L1 \geq 50%, pembrolizumab, in seconda linea di terapia, deve essere utilizzato.”

Raccomandazione POSITIVA FORTE, formulata sulla base di evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.

Indicatore di uso atteso:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, precedentemente trattati con una prima linea di terapia il numero atteso di pazienti da trattare con farmaci immunoterapici (nivolumab e pembrolizumab) è:

- istologia non squamosa, wild type: complessivamente circa 400 pazienti/anno
- istologia squamosa: complessivamente circa 120-140 pazienti/anno

La CRF approva le raccomandazioni e gli indicatori di uso atteso proposti dal Gruppo GREFO e decide di inserire in PTR pembrolizumab fl 100 mg per l'indicazione sopra riportata non appena sarà pubblicata in Gazzetta Ufficiale la determina di AIFA relativa alla classificazione del farmaco. Decide inoltre che al momento dell'inserimento in Prontuario saranno recepite le modalità prescrittive definite nella stessa determina.

I documenti PTR n. 182, n. 229*, n. 300*, n. 301* 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/>)*

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/2017/16394

IN FEDE

Antonio Brambilla