

# REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## Atti amministrativi

### GIUNTA REGIONALE

**Atto del Dirigente a firma unica:** DETERMINAZIONE n° 17000 del 31/10/2016

**Proposta:** DPG/2016/17758 del 31/10/2016

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO OTTOBRE 2016 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 213/2016.

**Autorità emanante:** IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

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

**Luogo di adozione:** BOLOGNA data: 31/10/2016

## **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. 193 del 27 febbraio 2015, n. 628 del 29 maggio 2015, n. 2189 del 21 dicembre 2015, n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 dell'1 marzo 2016, n. 622 del 28 aprile 2016, n. 702 del 16 maggio 2016, n. 1107 del 11 luglio 2016;

Richiamata altresì la determinazione n. 7098 del 29 aprile 2016 recante "Conferimento incarichi dirigenziali presso la Direzione generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

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. 213 del 22 febbraio 2016 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a dicembre 2015, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2014 - dicembre 2015;

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 (<http://salute.regione.emilia-romagna.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 determinazione n.15673 del 7 ottobre 2016, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 8 settembre 2016;
- che il 6 ottobre 2016 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 31 ottobre 2016, a seguito della pubblicazione sulla G.U. n.252 del 27.10.2016 del Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione di palivizumab - Synagis®, la CRF ha approvato il Piano Terapeutico Regionale DOC PTR N.293;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentoquarantatre 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;

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 213 del 22 febbraio 2016, 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 duecentoquarantatre 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 6 ottobre 2016 e del 31 ottobre 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.**

**AGGIORNAMENTO DOC PTR N.16\* "PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI ADRENALINA AUTOINIETTABILE A PAZIENTI A RISCHIO ACCERTATO DI SHOCK ANAFILATTICO"**

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha rivisto le "Modalità operative per l'organizzazione ed il monitoraggio della distribuzione diretta dei medicinali a base di adrenalina autoiniettabile monodose" ed il Modulo per la prescrizione di adrenalina in autoiniettore, Documento PTR N. 16 "Piano terapeutico per la prescrizione di adrenalina autoiniettabile a pazienti a rischio accertato di shock anafilattico", al fine di recepire le raccomandazioni di EMA rispetto alla necessità che vengano prescritti 2 autoiniettori a ciascun paziente a rischio di anafilassi, al fine di consentire una seconda somministrazione ove necessario.

**G03GA05 FOLLITROPINA ALFA BIOSIMILARE SOLUZIONE INIETTABILE MULTIDOSE (Ditta Teva) – sc, A/Nota AIFA 74, RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti ginecologo, endocrinologo), PT, PHT.**

#### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

**Nella donna adulta**

- Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (Assisted Reproductive Technology, ART), come la fecondazione in vitro (In Vitro Fertilisation, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube.
- La follitropina alfa, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante (Luteinising Hormone, LH), è raccomandata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

**Nell'uomo adulto**

- La follitropina alfa è indicata nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana (human Chorionic Gonadotropin, hCG).

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento del biosimilare della follitropina alfa in cartucce multidose in PTR. La prescrizione di entrambi i biosimilari della follitropina alfa, come per gli altri farmaci della Nota AIFA 74, dovrà avvenire mediante il Piano Terapeutico Regionale, Documento PTR N.242\*.

**J06BB16 PALIVIZUMAB - im, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo), PT, PHT.**

**INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO N.293\* "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI PALIVIZUMAB".**

### DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver consultato i responsabili dei Centri Hub di Neonatologia che effettuano la profilassi delle infezioni da RSV con palivizumab e condiviso le criticità prescrittive esistenti e le indicazioni inserite in L.648/96, ha:

- recepito la estensione delle indicazioni terapeutiche di palivizumab, definita da AIFA mediante l'inserimento nella Lista 648/96 (G.U. n. 221 del 21.09.2016). In particolare, si tratta dell'uso del farmaco nella profilassi di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS con:

- età gestazionale (EG) < 29 settimane entro il 1° anno di vita;
- patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni entro il 1° anno di vita;
- gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite entro il 1° anno di vita;
- documentata immunodeficienza primitiva o secondaria entro il 2° anno di vita

Resta inteso che la prescrizione del farmaco per tali indicazioni dovrà avvenire nel rispetto di quanto previsto dalla Legge 648, in particolare per quanto riguarda la acquisizione del consenso informato prima della prescrizione.

- confermato la decisione assunta a settembre 2015 rispetto alla modalità di dispensazione di palivizumab. In particolare, viene confermato che i Servizi di Farmacia manterranno le attuali modalità di fornitura diretta delle dosi di palivizumab richieste dagli Ambulatori della propria Azienda sanitaria che somministrano il farmaco.

La CRF ha approvato un Piano terapeutico regionale per la prescrizione di palivizumab, Documento PTR N.293. Il Piano terapeutico regionale dovrà essere utilizzato per la richiesta alla Farmacia ospedaliera di riferimento delle confezioni di palivizumab necessarie per effettuare la profilassi nei bambini presi in carico.

### MOTIVAZIONE DELLA CRF

La CRF, tenuto conto:

- delle decisioni rispetto alla rimborsabilità assunte dalla Agenzia del farmaco (AIFA) ed in particolare dell'allargamento, mediante inserimento in Legge 648/96, delle indicazioni terapeutiche per cui palivizumab è rimborsabile da parte del SSN, alla profilassi in bambini ad alto rischio di malattia VRS con:
  - età gestazionale (EG) < 29 settimane entro il 1° anno di vita;
  - patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni entro il 1° anno di vita;
  - gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite entro il 1° anno di vita;
  - documentata immunodeficienza primitiva o secondaria entro il 2° anno di vita
- della classificazione, avvenuta a maggio 2015 della formulazione in soluzione in siringa pronto uso di palivizumab in classe A, PHT, con prescrizione mediante RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo) e Piano terapeutico cartaceo su template AIFA;

ha incontrato i responsabili dei Centri hub di Neonatologia che effettuano la profilassi delle infezioni da VRS con palivizumab per individuare le casistiche di pazienti che possono trarre maggior beneficio dalla profilassi con tale farmaco, confrontarsi rispetto alle criticità esistenti nella prescrizione e definire le modalità attraverso le quali erogare il farmaco ai pazienti, alla luce della classificazione SSN del medicinale.

D'accordo con i clinici la CRF ha confermato le necessità cliniche già condivise negli anni passati, ovvero di poter procedere alla profilassi nei bambini ad alto rischio di complicanze polmonari secondarie ad infezione da VRS con:

- età gestazionale (EG) < 29 settimane entro il 1° anno di vita (già recepita nella L. 648);
- età inferiore a 2 anni con malattia polmonare cronica necessitante di terapia (ossigeno, broncodilatatori, corticosteroidi, diuretici) negli ultimi 6 mesi prima dell'inizio della stagione epidemica;
- età inferiore a 2 anni con cardiopatia (cianogena e non cianogena) emodinamicamente significativa

Rispetto alle ulteriori casistiche previste dalla legge 648, ovvero:

- patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni entro il 1° anno di vita;
- gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite entro il 1° anno di vita;
- documentata immunodeficienza primitiva o secondaria entro il 2° anno di vita

la CRF in accordo con i clinici ha ritenuto che esse identifichino ulteriori popolazioni in cui la profilassi possa essere raccomandata tenuto conto dell'elevato rischio di complicanze polmonari correlate ad infezione da VRS in tali popolazioni di pazienti.

Gli specialisti dei Centri hanno ritenuto comunque necessarie alcune precisazioni rispetto alle seguenti

indicazioni ricomprese in L. 648:

- gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite: rientrano in questa casistica anche i pazienti con ernia diaframmatica;
- immunodeficienze primitive: devono essere documentate geneticamente o deve essere disponibile la attestazione dello specialista che indica che il quadro clinico è altamente suggestivo di immunodeficienza primaria;
- immunodeficienza secondaria: è da intendersi una immunodeficienza in corso di terapia sistemica che determini immunosoppressione o associata a neoplasia.

Tenuto conto di quanto sopra riportato e della approvazione da parte di AIFA di un nuovo Piano terapeutico cartaceo, pubblicato nella GU n.252 del 27.10.2016, che supera il precedente, la CRF ha elaborato un Piano terapeutico regionale per la prescrizione del farmaco.

#### **RECEPIMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED SUI FARMACI PER IL MELANOMA AVANZATO, NON RESECABILE O METASTATICO, ELABORATE DAL GRUPPO GReFO.**

##### **DECISIONE DELLA CRF**

La CRF condivide e approva i pareri espressi dal Panel GReFO rispetto alla strategia terapeutica di seconda linea di terapia nel melanoma avanzato come di seguito riportato:

- in assenza di trial clinici disegnati per valutare la migliore sequenza in terapia, ha ritenuto che i dati disponibili, provenienti dagli studi di prima linea (in cui circa il 25-30% dei pazienti arruolati e randomizzati era già stato trattato con immunoterapia o un anti-BRAF), non consentano di esprimere formali raccomandazioni rispetto al trattamento del melanoma in seconda linea.

Pertanto, il Panel ha formulato i seguenti pareri sulla terapia di seconda linea del melanoma avanzato in progressione dopo 1° linea con immunoterapia o target therapy:

##### **Nei pazienti BRAF wild type**

Considerando che attualmente esistono solo studi osservazionali di piccolissime dimensioni che hanno monitorizzato la sequenza anti CTLA-4 dopo un anti PDL-1, la scelta di un trattamento di seconda linea potrà essere rivolta verso un trattamento chemioterapico.

##### **Nei pazienti BRAF mutati**

La scelta di un trattamento di seconda linea, immunoterapico o di target therapy, potrà avvenire sulla base della valutazione clinica, considerando le specifiche controindicazioni di ogni farmaco ed i rispettivi meccanismi d'azione.

*Il gruppo ha concordato, inoltre, sul fatto che:*

- nei pazienti con melanoma avanzato, in progressione dopo una prima linea di terapia con nivolumab non è raccomandabile un trattamento con pembrolizumab o viceversa. Lo stesso Registro web AIFA non consente tale sequenza di terapia.
- nei pazienti con melanoma avanzato, in progressione dopo una prima linea di terapia con dabrafenib+trametinib non è raccomandabile un trattamento con vemurafenib+cobimetinib o viceversa. Lo stesso Registro web AIFA non consente tale sequenza di terapia (dopo progressione a un regime a base di anti BRAF  $\pm$  anti MEK).

##### **Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno**

Il Panel concorda che il numero atteso di pazienti da trattare con nivolumab o pembrolizumab dopo un trattamento a base di anti BRAF  $\pm$  anti-MEK è di circa 15-20 pazienti/anno.

Il Panel concorda che il numero atteso di pazienti da trattare con un anti-BRAF  $\pm$  anti-MEK dopo un trattamento con nivolumab o pembrolizumab è di circa 25-30 pazienti/anno.

L'aggiornamento del Documento PTR N.280 è di prossima pubblicazione sul sito ER-Salute.

**L04AB01 ETANERCEPT BIOSIMILARE (Ditta Biogen) – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista internista, reumatologo, dermatologo)**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

**La CRF esprime parere favorevole all’inserimento del biosimilare di etanercept in PTR, al fine di consentire alle Aziende Sanitarie/Intercent-ER di iniziare le procedure di acquisto del medicinale biosimilare.**

**L04AB04 ADALIMUMAB – sc, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra), Registro web based AIFA.**

**INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell'idrosadenite Suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS.”**

#### **DECISIONE DELLA CRF**

**La CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della indicazione di adalimumab nel “trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'idrosadenite suppurativa (HS)”. La prescrizione da parte dei Centri individuati dalla Regione Emilia Romagna dovrà avvenire mediante il registro web AIFA, nel rispetto dei criteri di eleggibilità definiti dal registro. La CRF inoltre condividerà con i referenti dei Centri regionali i criteri di sospensione del trattamento.**

#### **MOTIVAZIONE DELLA CRF**

Due RCT multicentrici (PIONEER I e PIONEER II) durati 36 settimane hanno valutato l'efficacia di adalimumab nel trattamento della HS. I pazienti, in totale 633 con HS attiva moderata-grave, sono stati randomizzati a ricevere adalimumab (160 mg sc, seguiti da una seconda somministrazione di 80 mg dopo 2 settimane e quindi 40 mg/settimana a partire dalla settimana 4) o placebo per 12 settimane. I pazienti trattati con adalimumab durante la prima fase sono stati randomizzati nuovamente alla 12° settimana a ricevere: adalimumab 40 mg ogni 2 settimane o 40 mg ogni settimana o placebo per 24 settimane;

I pazienti che avevano inizialmente ricevuto il placebo lo hanno proseguito in PIONEER II, mentre in PIONEER I sono stati trattati con adalimumab 40 mg alla settimana.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica (HiSCR), definita come una riduzione di almeno il 50% della somma del numero di ascessi e noduli e nessun aumento di ascessi o fistole drenanti rispetto al baseline.

In entrambi gli RCT adalimumab è risultato superiore al placebo indipendentemente dallo stadio della HS e dall'uso concomitante di antibiotici ma la differenza rispetto al placebo nel PIONEER II è risultata il doppio del PIONEER I.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, valutati alla 12° settimana (percentuale di pazienti con numero totale di ascessi + noduli di 0, 1 o 2; percentuale di pazienti con riduzione  $\geq 30\%$  e di almeno 1 punto nello score del dolore; miglioramento dello score Sartorius rispetto al baseline), la differenza tra adalimumab e placebo è risultata statisticamente significativa solo nello studio PIONEER II.

Va comunque segnalato che la popolazione dei pazienti arruolati nei due studi era molto eterogenea, sia per quanto riguarda il numero di ascessi e noduli infiammatori che per quanto riguarda il numero di fistole, la durata e la gravità di malattia (Score Sartorius), come desumibile dalle caratteristiche demografiche della popolazione in studio, in cui i valori di deviazione standard intorno alla stima puntuale per ciascuno di questi parametri risulta ampia.

In Francia adalimumab non è stato ammesso alla rimborsabilità per il trattamento della HS, mentre in altri Paesi (es. Canada, UK) sono stati definiti criteri di sospensione del trattamento, sulla base del miglioramento prodotto ai segni/sintomi della malattia.

AIFA ha legato la prescrizione del farmaco alla compilazione di un registro web based che individua criteri di eleggibilità al trattamento, ma non di sospensione.

Nel nostro Paese è attivo dal 2009 un Registro dei pazienti con HS promosso ed implementato dal Centro studi GISED, a cui hanno aderito 7 Centri che si occupano della cura dei pazienti con questa patologia; di questi 7 due appartengono alla nostra regione (AOU di Bologna e di Ferrara).

Tenuto conto di quanto sopra riportato, la CRF ha ritenuto opportuno, nel decidere a favore dell'inserimento

della indicazione terapeutica nel trattamento della HS di adalimumab, di proporre che vengano individuati con precisione i Centri di riferimento regionali per la terapia di questa malattia, individuando i seguenti criteri: esperienza nella gestione clinica della HS e logistico-organizzativi.  
Ha inoltre proposto di definire, in seguito al confronto con i responsabili dei Centri regionali individuati, i criteri per la sospensione del trattamento con adalimumab.

*\*I documenti PTR n. 16\*, 242\*, 293\* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e sono 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/2016/17758

IN FEDE

Antonio Brambilla