

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica DETERMINAZIONE

Num. 20720 del 21/12/2017 BOLOGNA

Proposta: DPG/2017/21282 del 21/12/2017

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO OTTOBRE E NOVEMBRE 2017 DEL PRONTUARIO
TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001 n.43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n.2416 del 29 dicembre 2008 concernente "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.;
- la deliberazione di Giunta regionale n.468 del 10 aprile 2017 concernente "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";

Richiamate altresì le seguenti deliberazioni di Giunta regionale, esecutive ai sensi di legge, in tema di riorganizzazione dell'ente Regione e incarichi dirigenziali: n.193/2015, n.628/2015, n.270/2016, n.622/2016, n.702/2016, n.1107/2016, n.1681/2016, n.2344/2016; n.3/2017 e n.477/2017;

Richiamati inoltre:

- il D.Lgs. 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle Pubbliche Amministrazioni" e ss.mm.ii.;
- la determinazione dirigenziale n. 12096 del 25 luglio 2016 avente ad oggetto "Ampliamento della trasparenza ai sensi dell'art. 7, comma 3, D.Lgs. 33/2013, di cui alla deliberazione della Giunta regionale 25 gennaio 2016 n. 66";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 89 del 30 gennaio 2017 avente per oggetto "Approvazione Piano triennale di prevenzione della corruzione 2017-2019";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 486 del 10 aprile 2017 avente per oggetto "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";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della

Commissione;

- n. 30 del 18 gennaio 2016 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 31/12/2017;
- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della commissione regionale del farmaco";

Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Dato atto:

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n°18246 del 14/11/2017, in relazione alle decisioni assunte, rispettivamente, nelle riunioni della CRF del 20 luglio 2017 e 7 settembre 2017;
- che il 19 ottobre e 23 novembre 2017 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentoquarantotto 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 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 duecentoquarantotto 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 NELLE RIUNIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEI GIORNI 19 OTTOBRE E 23 NOVEMBRE 2017 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

B06AC01 C1 ESTERASI INIBITORE DA PLASMA UMANO - ev, A RR PT PHT

INSERIMENTO IN PTR DELL'INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Angioedema ereditario di tipo I e II (HAE). Profilassi pre-intervento degli episodi acuti."

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 141 "FARMACI CON INDICAZIONE NEL TRATTAMENTO E/O PROFILASSI DEGLI ATTACCHI ACUTI DI ANGIOEDEMA EREDITARIO (AEE): INIBITORI DELLA C1 ESTERASI (DA PLASMA UMANO) ED ICATIBANT"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha:

- espresso parere favorevole all'inserimento in PTR per il C1 esterasi inibitore da plasma umano (C1 INH) già presente in PTR, della estensione di indicazioni "profilassi pre-intervento degli episodi acuti".
- approvato l'aggiornamento del Documento PTR n. 141* "Farmaci con indicazione nel trattamento e/o profilassi degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE): inibitori della C1 Esterasi (da plasma umano) ed Icatibant" al fine di ricomprendere tale estensione di indicazioni.

Le modalità di prescrizione e di erogazione del C1 esterasi inibitore da plasma umano rimangono invariate rispetto al modello attuale di prescrizione ed erogazione del farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La decisione della CRF si è basata sulle seguenti considerazioni:

- sono disponibili in commercio e rimborsati SSN due prodotti a base di C1 esterasi inibitore da plasma umano (C1 INH). Entrambi i prodotti vengono ottenuti a partire dal plasma di donatori selezionati e si differenziano tra loro per la presenza o meno nel processo di purificazione di un passaggio di nanofiltrazione;
- il prodotto non nanofiltrato è disponibile in commercio da maggior tempo (2010) ed è utilizzabile a partire dall'infanzia, mentre quello nanofiltrato (C1 INH nf) è disponibile dal 2013 ed è indicato a partire dai 12 anni di età. L'inserimento in PTR della indicazione nella profilassi pre-procedura anche per il C1 INH non nanofiltrato consente di avere la disponibilità di un farmaco nella fascia di età (fino a 12 anni) attualmente non coperta dal prodotto nanofiltrato;
- il C1 INH non nanofiltrato è presente nel PTR dal 2010;
- a novembre 2013 la CRF, in considerazione del fatto che il C1 INH nf era l'unico prodotto ad avere l'indicazione supportata da evidenze derivate dagli studi clinici per la profilassi a lungo termine e per la profilassi pre-procedura degli attacchi acuti di angioedema nei pazienti con AEE, ha ritenuto di inserire il farmaco in PTR.

C03XA01 TOLVAPTAN - os, A RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - nefrologo) PHT, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA REGISTRATA: "è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di tolvaptan per l'indicazione rimborsata dal SSN: "per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 2 a 3a all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione." Tolvaptan rappresenta l'unica opzione terapeutica registrata per questa malattia genetica. Il farmaco potrà essere prescritto dalle U.O. di Nefrologia delle strutture sanitarie della Regione attraverso la compilazione del registro web-based di AIFA e all'interno dei criteri clinici previsti dal registro. La CRF chiede di avere un resoconto sull'utilizzo di tolvaptan al termine del 1° semestre 2018.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il rene policistico è una malattia genetica ereditaria del rene con una prevalenza di **4 su 100.000 ab.** e rappresenta la 4° causa d'ingresso in dialisi dopo glomerulonefrite, diabete e ipertensione. La disregolazione del sistema deputato al controllo delle concentrazioni di calcio intracellulare, porta ad una proliferazione cellulare con la formazione di cisti renali che aumentano di numero e dimensioni con il progredire dell'età del paziente e che determinano un progressivo aumento delle dimensioni dell'organo. Ciò ha inoltre come conseguenza una progressiva riduzione della funzionalità renale. E' una malattia sistemica che si associa a ipertensione, rischio di complicanze renali (dolore, infezioni, litiasi renale, ematuria, rottura di cisti), si associa inoltre al rischio di cisti epatiche (prevalentemente nelle femmine) e al rischio di rottura di aneurismi cerebrali.

La strategia terapeutica corrente è rivolta al trattamento dei sintomi e delle complicanze, nessun farmaco è ancora riuscito a dimostrarsi efficace nel ripristinare e/o rallentare la perdita della funzionalità renale.

La registrazione di tolvaptan si basa sui risultati di un RCT multicentrico in doppio cieco della durata di 36 mesi (TEMPO 3:4) e della sua estensione in aperto, dopo un periodo di sospensione del farmaco, per ulteriori 2 anni (TEMPO 4:4).

L'RCT ha valutato l'efficacia di tolvaptan rispetto a placebo in 1.455 adulti giovani (età media 39 ± 7 anni) con un volume totale renale compreso fra 1.668 ml e 1.705 ml e funzionalità renale conservata (eGFR medio di 82 ml/min/1,73m²) (Torres VE et al. NEJM 2012). L'esito 1° considerato era il tasso annuale di variazione % del volume totale renale (TKV) nei 3 anni di durata dello studio. L'esito 2° (composito) era il peggioramento della funzionalità renale (declino della eGFR) + la comparsa di dolore renale richiedente trattamento farmacologico o invasivo + il peggioramento dell'ipertensione e della albuminuria.

Risultati principali: tolvaptan si è dimostrato significativamente superiore al placebo nel rallentare l'incremento del volume renale che è risultato essere + 2,8% con tolvaptan e + 5,5% con placebo in un anno (Δ assoluta: -2,7% all'anno); tale risultato, confermato da una ulteriore analisi con misurazioni ripetute, è risultato maggiore nel primo anno di trattamento. Inoltre tolvaptan ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità renale (+ 1,2 mg/ml⁻¹/anno [IC95%, da +0,62 a +1,78]) che ha guidato il raggiungimento dell'esito 2° composito. Un'analisi post-hoc che ha stratificato i risultati sopra descritti in base allo stadio CKD ha mostrato che il maggior beneficio dal trattamento con tolvaptan in termini di rallentamento della crescita del volume renale e miglioramento della funzionalità d'organo si ottiene negli stadi di IRC CKD 2 e CKD3a. L'effetto collaterale più frequente con tolvaptan è stato l'acqueresi (sete, poliuria, nocturia e polidipsia). Per questa ADR e per l'aumento degli enzimi epatici il tasso di abbandono dello studio è stato maggiore con tolvaptan (8,3%) rispetto a placebo (1,2%). Lo studio di estensione TEMPO 4:4 ha mostrato analoghi risultati in termini di efficacia e sicurezza (Torres VE et al. Nephrol Dial Transplant 2017).

C03XA01 TOLVAPTAN - os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, nefrologo, oncologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato negli adulti per il trattamento dell'iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di tolvaptan per l'indicazione "trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)". La prescrizione da parte degli specialisti endocrinologi, nefrologi ed oncologi che operano nelle strutture ospedaliere delle Aziende sanitarie della RER deve avvenire attraverso il Registro web AIFA. La erogazione è riservata alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Tolvaptan è disponibile dal 2010 per il trattamento della iponatremia nella SIADH. Nel 2014 il farmaco è stato classificato in classe H con prescrizione attraverso il relativo Registro web based AIFA.

L'utilizzo nella pratica clinica appare limitato sia per la rarità di tale condizione che per la scarsa maneggevolezza del farmaco: sono state pubblicate nel periodo 2012/2013 due Note informative importanti relative l'una al rischio di un incremento eccessivamente rapido della sodiemia e l'altra al rischio di epatotossicità.

Tenuto conto del fatto che:

- non sono disponibili alternative terapeutiche con analoga indicazione;
- la prescrizione del farmaco deve avvenire attraverso un Registro web AIFA;
- il farmaco dato il suo uso molto limitato è stato finora prescritto attraverso richieste per singolo paziente. Tale modalità può attualmente essere fonte di confondimento, dato l'inserimento in PTR dello stesso principio attivo per altra indicazione, rispetto alla quale nome commerciale, posologia, regime di rimborsabilità e fornitura non sono sovrapponibili;

la CRF decide di inserire il farmaco in PTR per la indicazione nella iposodiemia da SIADH.

D03BA ENZIMI PROTEOLITICI – cut, H OSPL (uso esclusivo ospedaliero centro ustioni)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per la rimozione dell’escara in adulti con ustioni termiche profonde a spessore parziale e completo.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR del concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per la rimozione dell’escara in adulti con ustioni termiche profonde a spessore parziale e completo. L’impiego è riservato ai Centri HUB grandi ustionati delle Aziende Sanitarie della RER.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il concentrato di enzimi proteolitici arricchiti con bromelina è una polvere che una volta ricostituita dà luogo ad un gel che trova impiego clinico nella rimozione delle escare secondarie ad ustioni termiche profonde.

In un RCT multicentrico condotto in 156 pazienti con ustioni profonde a spessore parziale o completo, l’uso del concentrato di enzimi proteolitici ha determinato una riduzione statisticamente significativa della percentuale delle lesioni che hanno richiesto la rimozione o lo sbrigliamento chirurgico e della superficie lesionale sottoposta ad escissione e/o autotrapianto rispetto allo standard of care - debridement chirurgico o trattamento topico (e.g., sulfadiazina argento, altre medicature locali, detersione, bagni, scraping, detersione wet-to dry, etc. fino a sbrigliamento dell’escara).

In considerazione del fatto che sulla base dei dati disponibili il concentrato di enzimi proteolitici sembra potenzialmente in grado di ridurre il ricorso alla chirurgia ed all’autografting nei pazienti con ustioni profonde, la CRF decide di rendere disponibile tale opzione ai Centri hub regionali per il trattamento delle ustioni gravi.

H05BX04 ETELCALCETIDE- ev, A RRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: specialisti in nefrologia e centri dialisi individuati dalle regioni), PHT

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento dell’iperparatiroidismo secondario (SHPT) in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD) in emodialisi.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per etelcalcetide esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR per l’indicazione terapeutica registrata: “trattamento dell’iperparatiroidismo secondario in pazienti adulti con malattia renale cronica in emodialisi”. Il farmaco è commercializzato in formulazione iniettabile da somministrare in bolo ev 3 volte alla settimana alla fine di ogni seduta dialitica.

La CRF raccomanda che sia posta particolare attenzione nella fase iniziale del trattamento con etelcalcetide mettendo in atto tutte le norme di prudenza ritenute necessarie.

La raccomandazione che definisce il posto in terapia di etelcalcetide verrà condivisa con il Gruppo di Lavoro multidisciplinare regionale sui farmaci di uso nefrologico e se approvata, inclusa nell’aggiornamento del Doc PTR n. 263 “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”, che ricomprenderà la valutazione del farmaco.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

L’autorizzazione di etelcalcetide si è basata sui risultati di due RCT di fase 3 verso placebo e di un RCT di confronto diretto con cinacalcet; i risultati di questi studi sono stati pubblicati sullo stesso numero della rivista

JAMA (*Block GA JAMA 2017; 317*). Nei due studi di confronto verso placebo (n= 1.016 paz.) etelcaetide ha mostrato di essere statisticamente superiore nel ridurre del 30% i valori di PTH dal baseline (valutato dalla 20° alla 27° settimana) in pazienti in emodialisi con iperparatiroidismo (valori medi di PTH =841 pg/ml).

Lo studio che ha confrontato etelcalcetide (a partire da 5 mg in bolo x 3 volte/sett. alla fine della seduta dialitica) con cinacalcet per via orale (a partire da 30 mg/die) ha arruolato 683 pazienti con iperparatiroidismo moderato - grave (PTH medio= 1.115 pg/ml; mediana= 920 pg/ml) in trattamento emodialitico (3v/sett) e in terapia con dosi stabili di calcio o chelanti del P e calcitriolo o analoghi della vitamina D attiva (paracalcitolo) e con calcio sierico corretto >8,3 mg/dl. L'esito 1° dello studio era la % di paz. che otteneva una riduzione di almeno il 30% del PTH dal baseline (media delle misurazioni) valutato dalla 20° alla 27° settimana.

Risultati

Etelcalcetide è risultato non inferiore a cinacalcet (margine di non inferiorità < al 12% del limite superiore dell'IC95%) in quanto il 64% dei pazienti trattati con cinacalcet rispetto al 78% dei pazienti del braccio etelcalcetide ha ottenuto una riduzione del 30% dei valori di PTH dal baseline (diff. assoluta -10,48%; [IC95%; da -17,45 a -3,51]). Inoltre etelcalcetide ha dimostrato di essere superiore al suo comparator su due degli esiti secondari valutati: % di pazienti con una riduzione di PTH > del 50% e riduzione PTH > del 30%; il numero medio di giorni a settimana con nausea e vomito nelle prime 8 settimane non è risultato significativamente diverso fra i due bracci di trattamento (RR 1,20 IC95% 0,98-1,49).

Sicurezza. Gli eventi avversi (EA) più frequentemente riportati sia con etelcalcetide che con cinacalcet sono stati vomito e nausea; episodi di ipocalcemia di entità lieve-moderata sono stati più frequenti con etelcalcetide (5%) rispetto a cinacalcet (2,3%); gli EA che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati sovrapponibili nei due gruppi di trattamento (5,6% con etelcalcetide vs 4,7% con cinacalcet).

J05AR19 EMTRICITABINA, TENOFOVIR ALAFENAMIDE E RILPIVIRINA – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista infettivologo)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) con infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitabina e con una carica virale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR della associazione preconstituita di Rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamide per il "trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) con infezione da HIV-1 senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli NNRTI, a tenofovir o a emtricitabina e con una carica virale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA" come ulteriore opzione terapeutica da utilizzare nell'ambito della HAART.

La CRF raccomanda che nella scelta del regime da utilizzare nel singolo paziente, venga considerato il rapporto costo/opportunità rispetto alle attuali alternative terapeutiche e la prossima scadenza brevettuale delle molecole disponibili.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La decisione sopra riportata è stata assunta, in analogia con quanto avvenuto per elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide e emtricitabina/tenofovir alafenamide sulla base delle seguenti considerazioni:

- analogamente alle altre due associazioni preconstituite, inserite in PTR con l'aggiornamento di febbraio/marzo (Determina di aggiornamento del PTR N. 5830 del 20/04/2017), rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamide (RPV/FTC/TAF) contiene una salificazione di tenofovir di recente sintesi che rispetto a quella finora disponibile (tenofovir disoproxil fumarato) comporta il raggiungimento di livelli intracellulari maggiori nei leucociti mononucleati di tenofovir difosfato (TFV-DP) – la forma attiva del tenofovir - e livelli di in circolo di principio attivo del 90% circa più bassi. Tale caratteristica dovrebbe comportare un profilo più favorevole sulla funzione renale e sulla mineralizzazione ossea ma i dati attualmente disponibili non sono conclusivi;
- i principali RCT registrativi di fase III, che hanno fatto parte del programma di sviluppo clinico sia della associazione emtricitabina / tenofovir alafenamide (fumarato) (FTC/TAF) che di elvitegravir / cobicistat / FTC/TAF che di rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamide hanno dimostrato che i regimi HAART

- contenenti TAF presentano una efficacia clinica non inferiore nell'ottenere/mantenere la soppressione virologica rispetto ai regimi contenenti tenofovir disoproxil fumarato (TDF);
- per quanto riguarda la efficacia dell'NNRTI contenuto nella associazione, la rilpivirina, il dossier registrativo fa riferimento agli studi ECHO e THRIVE che ne hanno supportato la registrazione come monocomponente e che sono stati già presi in esame al momento dell'inserimento del farmaco in PTR (vedi Documento PTR n. 181 "Rilpivirina monocomponente e in associazione a emtricitabina + tenofovir disoproxil");
 - recentemente - maggio 2017 - sono stati pubblicati 2 RCT in doppio cieco, multicentrici, che hanno dimostrato la non inferiorità dello switch a rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamide rispetto alla prosecuzione della terapia, rispettivamente, con rilpivirina/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato nel mantenere la soppressione virologica in pazienti che avevano raggiunto livelli stabili di HIV RNA < 50 copie/ml con il regime di provenienza;
 - per quanto riguarda gli effetti sulla funzionalità renale e sulla mineralizzazione ossea, sono stati specificamente valutati nell'ambito della analisi della safety della nuova associazione rispetto agli omologhi contenenti TDF in tutti gli studi;
 - per quanto riguarda gli effetti sul rene, i dati a più lungo termine (96 settimane) ad oggi pubblicati in esteso derivano da uno studio di switch condotto in pazienti con IRC lieve/moderata in soppressione virologica, in cui i pazienti sono stati spostati a elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamide (fumarato) da un precedente regime di HAART che poteva o meno contenere TDF nel backbone. Indipendentemente dal regime di provenienza (la analisi del dato è stata effettuata stratificando i pazienti sulla base del fatto che TDF fosse o meno contenuto nel backbone di provenienza) si è osservata una variazione relativa dell'eGFR non statisticamente significativa rispetto al baseline. Nello stesso studio, una ulteriore analisi prepianificata in cui i pazienti sono stati stratificati sulla base del valore dell'eGFR al baseline, ha evidenziato che nei pazienti con valori di filtrato >40 mg/ml lo switch a elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamide (fumarato) non ha comportato variazioni dell'eGFR mentre nei pazienti con valori inferiori di filtrato si è osservato un incremento del filtrato stesso. Va comunque tenuto presente che si tratta di un piccolo numero di pazienti (19/242, 7,8% del totale) pertanto tale dato necessita di conferma. Negli studi registrativi non sono state segnalate interruzioni del trattamento per nefropatia;
 - per quanto riguarda gli effetti sulla mineralizzazione ossea, valutati negli studi mediante DXA alla colonna ed all'anca, i dati pubblicati indicano una minor riduzione della mineralizzazione con i regimi contenenti TAF rispetto a quelli contenenti TDF, con una differenza relativa tra i due regimi di circa di 1,5-2 punti percentuali a 48 settimane. Anche in questo caso occorrono dati derivanti da una osservazione di più lungo periodo per poter valutare se tale effetto si possa associare ad un minor rischio di fratture.

J05AX GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR – os, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista internista, infettivologo, gastroenterologo), PHT, REGISTRO WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti."

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 ottobre del documento PTR n. 229* elaborato dal Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. La CRF esprime inoltre parere favorevole all'inserimento in PTR dell'associazione pangenotipica di glecaprevir/pibrentasvir per l'indicazione terapeutica registrata: "trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti" le cui raccomandazioni d'uso sono inserite nel documento. La erogazione è riservata alla esclusiva Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Il Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento dell'epatite cronica C ha aggiornato il documento PTR 229 "Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie

terapeutiche da applicare sul breve termine”. In particolare le principali modifiche apportate al Documento riguardano le tabelle:

- 1. “Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro che comprendono i farmaci rimborsati in Italia al 25/10/2017”. E’ stata inserita in tabella la associazione glecaprevir/pibrentasvir, disponibile in commercio in Italia da ottobre 2017. Poiché la tabella prevede le strategie terapeutiche raccomandate dalle LG EASL 2016, ultimo aggiornamento pubblicato, e consentite dai registri AIFA e la associazione non è considerata dalle LG, elaborate prima della sua commercializzazione, il suo inserimento nella tabella è stato condiviso nel GdL sui farmaci per il trattamento dell’epatite cronica C, nel rispetto degli schemi consentiti dal registro AIFA.
Inoltre, lo scenario del post trapianto è stato distinto dagli altri, in quanto nelle LG sono previste raccomandazioni specifiche.
- 2. “Stima del costo (comprensivo di IVA) dei trattamenti con i DAA rimborsati dal SSN, considerando gli sconti noti e calcolabili”. Sono stati considerati gli sconti noti/calcolabili per i DAA disponibili al 25.10.2017. Poiché per l’associazione sofosbuvir/velpatasvir:
 - o le condizioni negoziali sono confidenziali e pertanto, pur essendo noto che il 17 ottobre 2017 è iniziato il 2° scaglione previsto dall’accordo negoziale e quindi il costo di un trattamento si è ridotto, ed inoltre
 - o la differenza rispetto al prezzo attuale verrà rimborsata alle Aziende sanitarie solo alla fine del primo anno mobile del contratto e cioè a partire da maggio 2018si è riportato in tabella che il costo del trattamento è inferiore a quello relativo al primo scaglione, senza poterlo indicare in modo preciso.

J06BB04 IMMUNOGLOBULINA UMANA ANTIEPATITE B – sc, A RR

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “Prevenzione della reinfezione da virus dell’epatite B (HBV) in pazienti adulti HBsAg e HBV-DNA-negativi almeno una settimana dopo trapianto epatico in seguito a insufficienza epatica indotta da epatite B. Lo stato HBV-DNA negativo deve essere confermato entro gli ultimi 3 mesi prima del TOF. I pazienti devono essere HBsAg negativi prima dell’inizio del trattamento. Va preso in considerazione l’uso concomitante di un adeguato agente virostatico come standard nella profilassi della reinfezione da epatite B.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della via di somministrazione sottocutanea per la immunoglobulina umana per l’epatite B, per la “prevenzione della reinfezione da HBV in pazienti adulti HBsAg e HBV DNA negativi almeno una settimana dopo trapianto epatico in seguito a insufficienza epatica indotta da epatite B”.

Tale decisione è assunta per rendere disponibile una ulteriore via di somministrazione per la profilassi di mantenimento della reinfezione da HBV nei pazienti adulti trapiantati di con le seguenti caratteristiche:

- presenza di masse muscolari ridotte;
- sussistenza di piastrinopenia (conta piastrine < 50.000/mcl) o trattamento con anticoagulanti, condizioni che aumentano il rischio di formazione di ematomi al sito di somministrazione in caso di iniezione intramuscolare.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N. 277 “TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE E DELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI NON RADIOGRAFICHE NELL’ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N. 11”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N. 306 “TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA COLITE ULCEROSA NELL’ADULTO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI FARMACI BIOTECNOLOGICI. LINEE GUIDA TERAPEUTICHE N.12”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva e decide di inserire in PTR l’aggiornamento del Doc. PTR n. 277* Linee guida terapeutiche n. 11 “Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell’adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici” elaborato dal Gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia.

La CRF approva e decide di inserire in PTR, in coerenza con quanto disposto nella Determina n° 15926 del 11/10/2017, il Doc. PTR n. 306* Linee guida terapeutiche n.12 “Trattamento farmacologico della colite

ulcerosa nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici", elaborato dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Gastroenterologia.

L01XC02 RITUXIMAB (BIOSIMILARE: TRUXIMA®) – ev, H OSP

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare al III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione con chemioterapia.

La terapia di mantenimento con rituximab è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

Rituximab in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare al III-IV stadio che sono chemioresistenti o che sono alla loro seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.

E' indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione con chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Rituximab in associazione con chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso rituximab, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con rituximab più chemioterapia.

Artrite reumatoide

Rituximab in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), compresi uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Rituximab ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione con metotrexato.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Rituximab in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi attiva di grado severo con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA)."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR del biosimilare del rituximab (Truxima®) per tutte le indicazioni terapeutiche attualmente rimborsate SSN.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

Dal momento che il chiarimento atteso relativamente allo stato di copertura brevettuale del biosimilare di rituximab non è ad oggi disponibile, la CRF decide di inserire anche le indicazioni Leucemia linfatica cronica (LLC) e Artrite reumatoide in PTR, in coerenza con quanto previsto nella relativa determina AIFA di classificazione pubblicata nella G.U. n. 154 del 4 luglio 2017.

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SUI FARMACI PER IL MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO O REFRATTARIO IN 2° LINEA DI TERAPIA

L01XX32 BORTEZOMIB– ev, H OSP

INDICAZIONE TERAPEUTICA OGGETTO DELLA RACCOMANDAZIONE: "in monoterapia o in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata o desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo in progressione che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva le raccomandazioni sul trattamento in 2° linea del mieloma multiplo recidivato refrattario nei pazienti adulti, di seguito riportate:

Trattamento: bortezomib + desametasone

Raccomandazione:

*“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, **bortezomib in associazione a desametasone (Kd) NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)**”.*

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

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SUI FARMACI PER IL MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO O REFRATTARIO IN 3° LINEA DI TERAPIA**L01XC24 DARATUMUMAB – ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.”

L01XX42 PANOBINOSTAT – os, H RNRL (precisione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo, oncologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in combinazione con bortezomib e desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.”

L04AX06 POMALIDOMIDE – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista internista, oncologo, ematologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA OGGETTO DELLA RACCOMANDAZIONE: “in associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale i farmaci:

- daratumumab in monoterapia per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia;
- panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.

e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GReFO rispetto ai farmaci considerati per il trattamento di 3° linea del mieloma multiplo recidivato o refrattario, di seguito riportate :

Farmaco: daratumumab**Raccomandazione:**

*“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, le cui precedenti terapie abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, in progressione di malattia durante l'ultima terapia, **daratumumab 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: **favorevole**

Trattamento: panobinostat + bortezomib + desametasone**Raccomandazione:**

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, dopo almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante, **panobinostat in associazione a bortezomib e desametasone NON deve essere utilizzato**”.

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

Trattamento: pomalidomide + desametasone

Raccomandazione:

*“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, dopo almeno due precedenti terapie comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, in progressione di malattia durante l'ultima terapia, **pomalidomide +desametasone 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**

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno: **in via di definizione.**

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SU VENETOCLAX PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

L01XX52 VENETOCLAX – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “in monoterapia è indicato per il trattamento della leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) IN PRESENZA DELLA DELEZIONE 17P O DELLA MUTAZIONE TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL IN ASSENZA DELLA DELEZIONE 17P O MUTAZIONE TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GREFO per il farmaco venetoclax per il trattamento in monoterapia della leucemia linfatica cronica:

- in presenza della delezione 17p o della mutazione **TP53** in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.
- in assenza della delezione 17p o mutazione **TP53** che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

Farmaco: venetoclax in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53

Raccomandazione:

*“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica [LLC] in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, **venetoclax 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: **favorevole**

Farmaco: venetoclax in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53

Raccomandazione:

*“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica [LLC] in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53, che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, **venetoclax 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: **favorevole**

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno: **in via di definizione.**

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SU OLARATUMAB PER IL TRATTAMENTO SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI IN FASE AVANZATA

L01XC27 OLARATUMAB – ev, H OSP, REGISTRO WEB AIFA. Farmaco con INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA POTENZIALE

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato in associazione a doxorubicina per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale olaratumab in associazione a doxorubicina per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina e approva la seguente raccomandazione formulata dal Panel GReFO:

Farmaco: olaratumab

Raccomandazione:

*“Nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli, in fase avanzata, non candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e non precedentemente trattati con doxorubicina, **olaratumab in associazione a doxorubicina 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**.

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno: **in via di definizione**.

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SUI FARMACI DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI AVANZATE, IN 2° E 3° LINEA DI TERAPIA

L01XE26 CABOZANTINIB – os, H RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, internista), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato per il trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell’endotelio vascolare (VEGF).”

DECISIONE CRF

A seguito della pubblicazione nella G.U. n.270 del 18/11/2017 della determina relativa alla classificazione, il farmaco cabozantinib viene inserito in PTR. L’utilizzo deve avvenire in accordo con le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO nell’ambito della valutazione di tutti i farmaci considerati nel tumore renale avanzato.

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

Farmaco: cabozantinib

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) **cabozantinib in monoterapia deve/potrebbe essere utilizzato.**”*

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**.

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

Farmaco: cabozantinib

Raccomandazione:

"Nei pazienti adulti con carcinoma renale avanzato, in terza linea, cabozantinib 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**.

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno: **in via di definizione**.

LO4AA32 APREMILAST – os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo, reumatologo, internista), PHT, PT AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: "Artrite psoriasica: da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD".

DECISIONE DELLA CRF

1. La CRF valutati i risultati di efficacia e sicurezza che derivano degli studi clinici registrativi di apremilast esprime parere favorevole al suo inserimento in PTR nella formulazione in compresse da 10 mg, 20mg, 30 mg, classe di rimborsabilità A con scheda di prescrizione cartacea riservata ai centri ospedalieri e agli specialisti dermatologo, reumatologo, internista. Il farmaco è autorizzato nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD, in monoterapia o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

2. La CRF approva la raccomandazione condivisa dal Gruppo di Lavoro regionale sui Farmaci Biologici in Reumatologia e Dermatologia che definisce il posto in terapia di apremilast nel trattamento della AP nelle more dell'aggiornamento dell'intero Doc. PTR n 209: Linee guida terapeutiche/7 "Trattamento sistemico dell'artrite psoriasica nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" (aggiornamento gennaio 2016).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Il GdL ha condiviso il posto in terapia di apremilast (inibitore della fosfodiesterasi 4) rispetto all'indicazione registrata: trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD, in monoterapia o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) e ha definito la seguente raccomandazione:

Raccomandazione

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro è concorde nel definire per apremilast il seguente posto in terapia:

- pazienti adulti con **malattia in fase attiva** che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano risposto in modo inadeguato o siano risultati intolleranti ad almeno due DMARDs convenzionali (1 cDMARDs in presenza di fattori prognostici negativi in caso di artrite periferica) e nei quali l'uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia controindicato o non tollerato.

Rispetto agli scenari di dattilite ed entesite, il GdL ritiene che le attuali prove di efficacia non possano essere considerate conclusive.

Apremilast non è rimborsato in caso di fallimento di una terapia con farmaci biologici.

M09AX NUSINERSEN – intratecale, H OSP, Registro WEB AIFA. Farmaco con INNOVATIVITA' TERAPEUTICA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato per il trattamento dell’atrofia muscolare spinale 5q.”.

DECISIONE DELLA CRF

Nella Gazzetta Ufficiale n. 226 del 27 settembre 2017 è stata pubblicata la determina “Regime di rimborsabilità e prezzo” di nusinersen. Poiché le prove di efficacia e sicurezza del farmaco sono già state prese in esame nella riunione di settembre, la CRF esprime parere favorevole all’inclusione del farmaco in PTR. La prescrizione dovrà avvenire tramite il Registro web based AIFA da parte dei Centri individuati dalla Regione. Poiché il farmaco richiede la somministrazione intratecale, è in via di definizione una procedura condivisa con i centri con la finalità di rendere omogenee le modalità di somministrazione di nusinersen.

N05AX13 PALIPERIDONE PALMITATO– im, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- neurologo, psichiatra)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “formulazione iniettabile a somministrazione trimestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con la formulazione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR della formulazione a somministrazione trimestrale di paliperidone palmitato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con la formulazione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, al fine di consentire ai clinici una maggiore personalizzazione delle scelte terapeutiche in rapporto alle condizioni clinico/organizzative del singolo paziente.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La formulazione trimestrale di paliperidone palmitato (PP3M) è stata registrata sulla base dei risultati di due RCT principali di fase III multicentrici in doppio cieco che avevano l’obiettivo, rispettivamente di dimostrare:

- Studio 1: la non inferiorità rispetto alla prosecuzione del trattamento con la formulazione mensile (PP1M) nei pazienti con schizofrenia stabilizzati con la formulazione mensile durante la fase iniziale in aperto dello studio. L’esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che rimaneva relapse free al termine delle 48 settimane della fase in doppio cieco dello studio. [Savitz AJ et al. Int J Neuropsychopharmacol 2016]
- Studio 2: la superiorità della prosecuzione della terapia con PP3M rispetto allo switch a placebo in pazienti con schizofrenia stabilizzati con PP1M per 4 mesi e trattati successivamente con PP3M durante la fase in aperto dello studio. L’esito primario era rappresentato dal tempo al primo episodio di recidiva. [Berwaerts J et al. JAMA Psychiatry 2015]

Risultati principali:

Studio 1: *Studio di non inferiorità PP3M vs PP1M (terapia di mantenimento)*

PP3M si è dimostrato non inferiore a PP1M. Al termine delle 48 settimane della fase in doppio cieco era relapse free il 91,2% dei pazienti trattati con PP3M vs il 90% dei pazienti che aveva proseguito il trattamento con PP1M, differenza assoluta: 1,2%; [IC95%, da -2,7 a +5,1], margine di non inferiorità (predefinito): -15% di differenza fra le percentuali di pazienti relapse free tra i 2 gruppi .

Studio 2: *Studio di superiorità della prosecuzione del PP3M vs lo switch a placebo in pazienti stabilizzati* PP3M è risultato più efficace del placebo nel ritardare la comparsa di recidive: nella analisi ad interim preplanificata si sono osservati 42 eventi (di prima recidiva) nel braccio placebo (29%) e 14 eventi nel braccio PP3M (9%) (HR 3,81; 95%CI da 2,08 a 6,99). Il tempo mediano alla ricaduta è stato di 395 giorni nel braccio placebo mentre non era stimabile nel braccio PP3M.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.304 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO MEPOLIZUMAB”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.305 “ SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO LUMACAFITOR/IVACAFITOR”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l’inserimento in PTR dei seguenti documenti:

- Doc PTR n.304* “Scheda di valutazione del farmaco mepolizumab”
- Doc PTR n.305* “Scheda di valutazione del farmaco lumacaftor/ivacaftor”

S01LA05 AFLIBERCEPT – INTRAVITREALE, H OSP, REGISTRO WEB AIFA

INSERIMENTO IN PTR DELL’INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento negli adulti di:

- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver preso in esame le prove di efficacia e sicurezza disponibili per aflibercept nel trattamento della compromissione della vista dovuta ad edema maculare secondario a RVO di branca, decide di inserire in PTR tale indicazione. La prescrizione dovrà avvenire attraverso il relativo registro web AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La estensione delle indicazioni terapeutiche di aflibercept intravitreale al trattamento della compromissione della vista dovuta ad edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) si è basata principalmente sui risultati dello studio VIBRANT. Si tratta di un RCT multicentrico di fase III, durato 52 settimane, in cui sono stati arruolati 183 pazienti con edema nella parte centrale della macula secondario a BRVO o HRVO (ostruzione della prima branca della vena centrale della retina vicino al margine del disco ottico che coinvolge 2 quadranti retinici), occorso nei 12 mesi precedenti (tempo medio dalla diagnosi 43 giorni circa; < 3 mesi nell’80% circa dei pazienti).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 1 iniezione intravitreale di aflibercept (ogni 4 settimane per 20 settimane, poi ogni 8 settimane dalla settimana 24 fino al completamento dello studio) o ad essere trattati con fotocoagulazione laser (1 seduta, eventualmente ripetibile in base a criteri clinici dopo la settimana 12; numero medio di sedute: 1,7). Dalla settimana 24 in poi anche nel braccio laser era consentita la somministrazione di aflibercept (3 dosi distanziate di 4 settimane, poi ogni 8 settimane) se permanevano segni clinici o strumentali di edema. L’esito primario era rappresentato dalla percentuale di occhi in cui si otteneva un miglioramento della BCVA \geq 15 lettere ETDRS a 24 settimane.

Aflibercept è risultato più efficace della fotocoagulazione: il 52,7% degli occhi trattati con il farmaco vs il 26,7% con il laser ha recuperato almeno 15 lettere di BCVA, la differenza assoluta tra i bracci a 24 settimane (26,6% di occhi, [IC 95%, da +13% a -40,1%]), esito primario dello studio, è risultata statisticamente significativa.

La differenza tra i bracci si è mantenuta statisticamente significativa anche a 52 settimane, anche se l’entità della differenza è risultata inferiore (57,1% vs 41,1% degli occhi, rispettivamente nel braccio aflibercept e laser) in quanto oltre l’80% dei pazienti nel braccio laser ha ricevuto aflibercept dalla 24° settimana in poi.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N. 274 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ESTRATTO ALLERGENICO DI POLLINE DA 5 GRAMINACEE”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l’aggiornamento del “Piano terapeutico regionale per la prescrizione di estratto allergenico di polline da 5 graminacee” (Documento PTR n. 274*) al fine di rendere più chiara la compilazione nel caso di trattamenti precostagionali successivi alla prima stagione pollinica.

I documenti PTR n. n. 141, n. 229*, n. 274*, n. 277*, n. 304*, n. 305*, n. 306* 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/2017/21282

IN FEDE

Antonio Brambilla