

# REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## Atti amministrativi

### GIUNTA REGIONALE

**Atto del Dirigente a firma unica:** DETERMINAZIONE n° 2447 del 19/02/2016

**Proposta:** DPG/2016/2648 del 18/02/2016

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

**Oggetto:** AGGIORNAMENTO GENNAIO 2016 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 28/2015

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

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

**Luogo di adozione:** BOLOGNA data: 19/02/2016

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

Richiamate inoltre:

- la Deliberazione della Giunta regionale n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della Commissione;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 30 del 18 gennaio 2016 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 31/12/2017;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 28 del 19 gennaio 2015 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a novembre 2014, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2013 - novembre 2014;

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

Dato atto:

- di aver provveduto con proprie determinazioni a successivi aggiornamenti del PTR, consultabili on line nel portale del

Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<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. 385 del 15/01/2016;
- che il 21 gennaio 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 PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentotrentatre 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 28 del 19 gennaio 2015, apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentotrentatre 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 21 gennaio 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

#### **A10BD15 DAPAGLIFOZIN + METFORMINA – os, A/RRL, PT AIFA.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia,
- in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali,
- nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti in compresse separate."

#### **A10BD16 CANAGLIFOZIN + METFORMINA - os, A/RRL, PT AIFA**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato nei pazienti adulti, a partire da 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia,
- nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico ,
- nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate."

#### **DECISIONE DELLA CRF**

**La CRF decide di inserire in PTR le associazioni di dapagliflozin e canagliflozin con metformina, in analogia con quanto già deciso in precedenza per le altre associazioni precostituite di ipoglicemizzanti orali contenenti metformina.**

**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 gennaio 2016 del Doc. PTR N.229\* elaborato dal Gruppo di Lavoro (GdL) regionale sui farmaci per la cura dell'epatite C.**

#### **MOTIVAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO**

La CRF ha approvato l'aggiornamento di gennaio 2016 del Doc. PTR N.229\*. In particolare, rispetto alla precedente versione, sono stati aggiornati:

- la sezione "I criteri di utilizzo dei DAA": a pagina 8 sono state riportate le modifiche che riguardano il registro di daclatasvir, operative dal 23 dicembre 2015. In particolare, per il pazienti con genotipo 3 è stata apportata una modifica della durata degli schemi terapeutici (DCV+SOF+RBV); in seguito a tale modifica per il criterio 1 è previsto come in precedenza che la durata del trattamento sia di 24 settimane, per il criterio 4 sia di 12 settimane, per i criteri 2-3-5-6 sono consentiti sia i trattamenti di 12 che di 24 settimane.  
Infine, per i pazienti con genotipo 2 è ora consentita la prescrizione della associazione DCV+SOF senza ribavirina per 12 settimane, soltanto nel caso di concomitanza di anemia basale o di intolleranza/effetti collaterali secondari a ribavirina nel corso di precedenti trattamenti.
- la sezione "decisioni operative": sono state apportate piccole modifiche al testo precedente, in particolare sono state lievemente modificate le decisioni riguardanti la programmazione dei trattamenti nei pazienti con fibrosi F3 (criterio AIFA 4) al punto 5: si è deciso di *"definire caso per caso se iniziare subito il trattamento con un regime contenente i nuovi DAA e comunque che occorre programmare sempre con il paziente oltre ai controlli anche i tempi di inizio della terapia"*.
- la sezione "decisioni organizzative": è stato raccomandato l'inserimento dei dati di follow up e la chiusura del piano terapeutico regionale per i pazienti che hanno terminato il trattamento.

**L01XE27 IBRUTINIB – os, H/RNRL, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.”

**L01XX47 IDELALISIB - os, H/RNRL, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.”

**DECISIONE DELLA CRF**

**La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico regionale i farmaci innovativi idelalisib e ibrutinib e approva le raccomandazioni elaborate dal GReFO sotto riportate:**

**Idelalisib + rituximab:**

**“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, idelalisib in associazione a rituximab, può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.**

**Raccomandazione POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.**

**Ibrutinib:**

**“Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, ibrutinib può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.**

**Raccomandazione POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di evidenze considerate di qualità alta/moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.**

**Indicatore di monitoraggio complessivo per i due farmaci: il Panel ha deciso di formulare un indicatore di monitoraggio complessivo (percentuale in via di definizione) per i pazienti con LLC, recidiva o refrattaria, dopo almeno una linea di terapia; si stima che il numero dei pazienti candidabili al trattamento corrisponde a circa 250-300 pazienti in Emilia Romagna all’anno**

**La CRF inoltre decide che la prescrizione sia vincolata alle Unità Operative di ematologia.**

**La pubblicazione del Documento completo delle raccomandazioni avverrà una volta completata, da parte del gruppo GREFO, l’analisi delle indicazioni ancora in valutazione.**

**MOTIVAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO**

Dal momento che:

- non sono disponibili studi di confronto diretto tra idelalisib e ibrutinib nell’indicazione della LLC in seconda linea di terapia nei pazienti recidivati (entro 24 mesi) o refrattari (recidiva entro 6 mesi dalla fine del trattamento di I linea);
- in un confronto indiretto, i due farmaci sono risultati sovrapponibili in termini di efficacia e il profilo di sicurezza è risultato sostanzialmente sovrapponibile (diversi eventi avversi, di pari entità);

il panel concorda, che nell’uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del rapporto costo/opportunità.

Il documento definitivo con le raccomandazioni GReFO dovrà elencare gli eventuali usi specifici dell’uno o dell’altro farmaco, principalmente legati al profilo di tossicità specifica; sarà cura della segreteria della CRF tenere aggiornati i clinici sui costi dei due farmaci e degli sconti applicati.

**L04AB05 CERTOLIZUMAB – sc, H/RRL, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “certolizumab, in combinazione con metotressato (MTX), per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata. Il farmaco può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo sia inappropriato.”

#### **L04AC05 USTEKINUMAB – sc, H/RRL, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “ustekinumab, da solo o in associazione a MTX, per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata.”

Aggiornamento del Documento PTR N.209 “Linee guida terapeutiche n. 7: "Trattamento sistemico dell’artrite psoriasica nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" elaborato dal GdL sui Farmaci Biologici in Reumatologia e del Documento PTR N.210 “Sintesi delle linee guida terapeutiche n. 7: "Trattamento sistemico dell’artrite psoriasica nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici".

#### **DECISIONE DELLA CRF**

- 1. Approva l’aggiornamento del Doc. PTR N.209\* “Linee guida terapeutiche n. 7: "Trattamento sistemico dell’artrite psoriasica nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" e del documento PTR N.210\* “Sintesi delle linee guida terapeutiche n. 7: "Trattamento sistemico dell’artrite psoriasica nell’adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici", elaborati dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia;**
- 2. esprime parere favorevole all’inclusione in PTR dell’estensione delle indicazioni terapeutiche dei seguenti farmaci:**
  - **certolizumab, in combinazione con metotressato (MTX), per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata. Il farmaco può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo sia inappropriato;**
  - **ustekinumab, da solo o in associazione a MTX, per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata.**

#### **MOTIVAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO**

Con l’aggiornamento del Documento, a seguito della disponibilità di un quinto anti-TNF alfa (certolizumab) e del primo inibitore dell’IL 12/23 (ustekinumab), il Gruppo di lavoro ha:

- a. concordato il posto in terapia e modificato la raccomandazione relativa al quesito 6 (*Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili (anti-TNF alfa ed anti-interleuchina 12/23?)*)

*In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un’analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere gli anti-TNF alfa, i bDMARDs da utilizzare in prima linea dopo fallimento di cDMARDs.*

*In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra gli anti TNF alfa disponibili (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare).*

*Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:*

*rischio di riattivazione della malattia tubercolare (etanercept);  
malattia infiammatoria intestinale (infliximab, adalimumab, golimumab);  
manifestazioni oculari (infliximab, adalimumab, golimumab).*

*In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente, dovrà considerare il farmaco con il migliore rapporto costo/beneficio, le indicazioni registrate (vedi tabella 7) e rispettare le preferenze del paziente.*

*In caso di controindicazione ad un anti-TNF alfa (scompenso cardiaco cronico, malattia demielinizzante), il GdL concorda con le LG NICE nell’utilizzo di ustekinumab come primo biologico.*

- b. modificato la raccomandazione relativa al quesito 8 (*Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?*)

*Il gruppo di lavoro concorda che nel caso in cui si renda necessario sospendere il primo anti-TNF alfa (comparsa di EA al primo anti-TNF alfa o fallimento terapeutico) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti-TNF alfa (first time switch) o di ustekinumab*

***Non ci sono criteri per la scelta del 2° anti TNF alfa, né fra il 2° anti-TNF ed ustekinumab.***

*Si concorda inoltre che in caso di insuccesso del secondo anti-TNF alfa, non è solitamente raccomandato un ulteriore switch con un terzo anti-TNF.*

**N03AX22 PERAMPANEL – os, A/RR Piano Terapeutico , PHT.**

NON INCLUSIONE DEL FARMACO IN PTR PER LA SEGUENTE INDICAZIONE: TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni.” Documento PTR N. 276\*.

### **DECISIONE DELLA CRF**

**In analogia con quanto già deciso per retigabina (vedi In Primo Piano relativo alle decisioni assunte nella riunione della CRF di ottobre 2013), la CRF ha ritenuto di non inserire perampanel in PTR. Documento PTR N.276\*.**

**L’uso di perampanel si configura come una ulteriore opzione terapeutica in pazienti selezionati che non hanno risposto alla terapia con l’associazione di almeno due antiepilettici in add-on disponibili in PTR e che presentano le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi. Poiché tale casistica si ritiene numericamente esigua e mai a carattere di urgenza e il profilo di sicurezza del farmaco non appare conclusivo, la CRF ritiene che perampanel possa essere richiesto caso per caso mediante una specifica relazione clinica da sottoporre alle CF di AV/NOP di riferimento. Al fine di assicurarne il monitoraggio, l’erogazione del farmaco autorizzato dovrà avvenire attraverso la distribuzione diretta.**

### **MOTIVAZIONE DELLA CRF**

Tre studi di fase III hanno valutato efficacia e sicurezza di perampanel in add on ad altri antiepilettici (oltre l’80% dei pazienti era trattato alla randomizzazione con 2-3 antiepilettici, tra cui: carbamazepina, acido valproico, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato) nella epilessia focale refrattaria. Perampanel, alla posologia registrata per il mantenimento (4-12 mg/die), si è dimostrato più efficace del placebo in termini di percentuale di pazienti responder (10-19% dei pazienti in più ha ottenuto una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche) e nel ridurre la frequenza mediana di crisi epilettiche nell’arco di 28 giorni (-20% circa rispetto al placebo). I principali eventi avversi del farmaco hanno riguardato il SNC (es. vertigini, sonnolenza, cefalea, irritabilità, atassia). Sono stati segnalati inoltre alcuni casi di aggressività nei confronti di terzi. Nello studio di estensione ancora in corso, che ha incluso i pazienti che hanno completato gli RCT registrativi, l’efficacia appare conservata a 3 anni. Durante tale arco temporale, gli eventi avversi si sono resi responsabili dell’interruzione del trattamento nel 13% dei casi e di una riduzione della dose nel 36% dei casi.

Il farmaco causa, analogamente ad altri antiepilettici, un prolungamento del tratto QT dell’ECG. Il dossier registrativo riporta che in un altro studio di estensione in aperto, ancora in corso e di cui sono disponibili i dati a 4 anni, è stato osservato un aumento del numero di eventi CV (+10,1%) per le dosi tra 8 mg e 12 mg die, tra cui blocco AV di I grado, palpitazioni, fibrillazione atriale e disturbi della conduzione, non osservato negli studi sopra descritti. Secondo quanto riportato nel dossier, ciò potrebbe dipendere dalla durata maggiore dell’esposizione al farmaco.

**S01BA05 TRIAMCINOLONE ACETONIDE, intravitreale, H/OSP.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per la visualizzazione durante la vitrectomia. Medicinale solo per uso diagnostico."

**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF decide di inserire il farmaco in prontuario, nell'ATC in cui è stato classificato (S01: farmaci oftalmologici), ma con una nota che puntualizzi che si tratta di un farmaco indicato esclusivamente per uso diagnostico.

**MOTIVAZIONE DELLA CRF**

La specialità a base di triamcinolone acetonide per uso diagnostico, somministrazione intravitreale (TAIV) è stata registrata in Europa mediante procedura decentrata per l'indicazione "per la visualizzazione durante la vitrectomia. Medicinale solo per uso diagnostico". L'impiego del triamcinolone in corso di vitrectomia è da considerare di uso consolidato nella pratica clinica; fino ad ora l'unica formulazione intravitreale disponibile era classificata come dispositivo medico.

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento del TAIV in PTR per l'indicazione nella vitrectomia tenuto conto del fatto che:

- si tratta dell'unico farmaco registrato per tale indicazione;

le alternative disponibili a base di triamcinolone, sono in commercio come dispositivi medici per uso diagnostico per il medesimo impiego clinico ad un prezzo superiore.

*\*I documenti PTR n. 209, 210, 229 e 276 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/2016/2648

IN FEDE

Antonio Brambilla