

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica DETERMINAZIONE

Num. 2560 del 23/02/2017 BOLOGNA

Proposta: DPG/2017/2821 del 22/02/2017

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO GENNAIO 2017 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

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

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. 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, n. 1681 del 17 ottobre 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016 e n. 3 dell'11 gennaio 2017;

Richiamata altresì la determinazione n. 20922 del 28 dicembre 2016 recante "Incarichi dirigenziali e assegnazione funzionale di posizioni organizzative 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° 20635 del 22/12/2016, in relazione alle decisioni assunte nelle riunioni della CRF del 10 novembre e 1 dicembre;
- che il 12 gennaio 2017 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 duecentoquarantaquattro 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 duecentoquarantaquattro 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

Decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 12 gennaio 2017 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

D11AX18 DICLOFENAC loc – A/95, RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista dermatologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento della cheratosi attinica."

D06BB10 IMIQUIMOD loc – A/95, RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista dermatologo).

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Trattamento topico di cheratosi attiniche (AK) tipiche, non ipercheratosiche, non ipertrofiche, visibili o palpabili dal punto di vista clinico, che interessano l'intero viso o il cuoio capelluto calvo in adulti immunocompetenti, quando altre opzioni terapeutiche topiche sono controindicate o meno appropriate".

ELIMINAZIONE DOC PTR N.232 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INGENOLO MEBUTATO".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha recepito la Nota AIFA 95 sul trattamento della cheratosi attinica.

Di conseguenza, ha espresso parere favorevole ad:

- inserire in PTR di diclofenac gel al 3% in tubo da 60 g e di imiquimod crema al 3,75% la cui rimborsabilità SSN in Nota 95 è stata recentemente negoziata da AIFA (G.U. n. 261 del 9 novembre 2016);
- abolire il Piano Terapeutico regionale per la prescrizione di ingenolo mebutato (Documento PTR N.232) in quanto il testo della nota riporta già le modalità per un utilizzo appropriato del farmaco);
- confermare la erogazione mediante distribuzione diretta per tutti e 3 i principi attivi ricompresi in Nota AIFA 95, su prescrizione da parte degli Specialisti dermatologi operanti presso le Strutture Sanitarie pubbliche della Regione Emilia-Romagna.

G03XB02 ULIPRISTAL os – A/51, PT PHT, RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti ginecologi)

ESTENSIONE INDICAZIONE TERAPEUTICA (di farmaco già compreso in PTR): "Trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva".

AGGIORNAMENTO DEI DOC PTR N.246 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI ULIPRISTAL" E DOC PTR N.247 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL MEDICINALE ULIPRISTAL".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha valutato la seguente estensione di indicazione di ulipristal: "Trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva".

Tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili e sentiti gli specialisti ginecologi che operano nei centri individuati in regione per la prescrizione dei farmaci ricompresi nella nota AIFA 51, la CRF ha espresso parere favorevole all'estensione dell'indicazione ed individuato le pazienti candidabili al trattamento:

- 1° scelta di trattamento in donne con uno o più fibromi di cui almeno uno di dimensioni ≥ 3 cm con menometrorragia associata ad almeno una delle seguenti condizioni:
 - o livelli di Hb $\leq 10,2$ g/dL
 - o distorsione della cavità uterina che impedisce l'inserimento di IUD-Levonorgestrel
 - o dolori da compressione che alterano la qualità di vita in donne non candidabili o che rifiutano la terapia chirurgica.
- 2° scelta di trattamento in donne con uno o più fibromi di dimensioni < 3 cm con menometrorragia ed Hb $\leq 10,2$ g/dL in caso di:
 - o controindicazione, eventi avversi clinicamente rilevanti o fallimento di altre strategie terapeutiche mediche (LNG-IUD, estroprogestinici/progestinici orali, acido tranexamico, FANS).

La prescrizione del farmaco dovrà avvenire ad opera degli specialisti ginecologi che operano nei Consultori delle Aziende USL, nelle UU.OO. e negli Ambulatori di Ginecologia delle Aziende USL e Ospedaliere della Regione Emilia Romagna e nei relativi Centri delegati, mediante il "Piano terapeutico regionale per la prescrizione di ulipristal (Nota AIFA 51)", Documento PTR N.246*. E' prevista la erogazione diretta.

La Scheda di valutazione del farmaco, Documento PTR N.247*, viene aggiornata al fine di includere le decisioni assunte ed illustrarne gli elementi a supporto.

J01DI54 CEFTOLOZANO+TAZOBACTAM ev – H/OSP SCHEDA AIFA CARTACEA riservata all'infettivologo o specialisti con competenza infettivologica da CIO.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- Infezioni intra-addominali complicate;
- Pielonefrite acuta;
- Infezioni complicate del tratto urinario.

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC N. 295 "SCHEDA DI VALUTAZIONE CEFTOLOZANO+TAZOBACTAM" E DEL DOC PTR N.296 "SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI CEFTOLOZANO + TAZOBACTAM"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale l'associazione ceftolozano + tazobactam con Scheda di valutazione Doc CRF N.295* "Scheda di valutazione ceftolozano + tazobactam" e Scheda regionale per la prescrizione di ceftolozano + tazobactam, Doc PTR N.296*, riservata all'infettivologo o specialisti con competenza infettivologica da CIO per le seguenti indicazioni:

- infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti acute sostenute da batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea. In tali indicazioni, come prevede la scheda di prescrizione, il farmaco dovrà essere utilizzato sulla base di un isolamento batterico con antibiogramma che ne attesti l'efficacia in vitro.
- infezioni addominali complicate la cui etiologia documentata o sospetta è dovuta a batteri gram-negativi resistenti ai trattamenti di prima linea. In tale caso il farmaco può trovare indicazione, in alternativa ai carbapenemi, in pazienti con fattori di rischio per la presenza di enterobatteri produttori di ESBL.

Nell'ambito di tali indicazioni tuttavia, va considerata la scelta del regime terapeutico che presenti il miglior rapporto costo/opportunità.

La CRF, inoltre, chiede alle commissioni di Area Vasta di monitorare l'uso di questo farmaco e darne riscontro semestrale dell'impiego nel setting ospedaliero.

MOTIVAZIONE CRF

Il farmaco ha mostrato in vitro e in vivo, negli studi registrativi, una attività elevata nei confronti di enterobatteri produttori di ESBL e ha mostrato in vitro una elevata attività nei confronti di Pseudomonas Aeruginosa.

Si è dimostrato, in associazione a metronidazolo, non inferiore a meropenem nel trattamento di infezioni complicate intra-addominali (prevalentemente appendiciti e colecistiti) e superiore a levofloxacina nel trattamento di infezioni complicate delle vie urinarie soprattutto nella popolazione (circa un quarto di quella totale) che presentava una resistenza di base dei microorganismi identificati alla levofloxacina.

Non è semplice definire la collocazione di questo farmaco sulla base degli studi registrativi, in considerazione anche dei costi elevati rispetto ai comparatori.

Nello studio sulle infezioni complicate delle vie urinarie, la scelta di un comparatore come la levofloxacina in una popolazione prevalentemente costituita da pazienti provenienti dall'Europa, orientale, con una elevata e documentata presenza di resistenza ai fluorochinoloni non è da considerare ottimale e quindi scarsamente trasferibile alla attuale realtà clinica oltre che non etica.

Per quanto riguarda le infezioni complicate intra addominali, il comparatore utilizzato è da considerare non corretto in rapporto alla casistica studiata in quanto la popolazione è costituita prevalentemente da pazienti con appendicite e infezioni delle vie biliari quindi la trasferibilità dei risultati, anche in questo caso è da considerare limitata.

Il farmaco tuttavia, per lo spettro dimostrato in vitro, non si pone come farmaco di prima scelta nelle infezioni di origine extraospedaliera e, in quelle che si manifestano in pazienti con fattori di rischio per la presenza di enterobatteri produttori ESBL, ma potrebbe porsi come regime alternativo ai carbapenemi.

L01XE23 DABRAFENIB os, H/RNRL (centri ospedalieri o specialista oncologo), SCHEDA AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: " Dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600."

L01XE25 TRAMETINIB os, H/RNRL (centri ospedalieri o specialista oncologo)), SCHEDA AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: " Trametinib in associazione con dabrafenib e' indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600".

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.280 RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED: "FARMACI PER IL MELANOMA AVANZATO, NON RESECABILE O METASTATICO"

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha dato parere positivo all'utilizzo di trametinib in associazione a dabrafenib in sede di approvazione delle raccomandazioni GReFO sui farmaci per il melanoma avanzato, Doc PTR N.280*, Raccomandazioni evidence-based: "Farmaci per il melanoma avanzato, non resecabile o metastatico". Essendo cambiate le modalità di fornitura di tali farmaci (Trametinib, prima concedibile attraverso uso terapeutico in associazione a dabrafenib, la cui indicazione in associazione era consentita dalla L. 648/96, è attualmente rimborsato dal SSN), la CRF inserisce in PTR trametinib e l'estensione d'indicazione di dabrafenib, recependo i provvedimenti di AIFA (negoziazione per trametinib pubblicata in GU del 3 gennaio 2017, e negoziazione di dabrafenib per l'indicazione nell'uso in associazione con trametinib, pubblicata nella GU del 7 gennaio 2017).

L04AC10 SECUKINUMAB sc, H/RNRL su prescrizione di dermatologo, internista, reumatologo.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Spondilite anchilosante: è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF:

1. esprime parere favorevole all'inclusione in PTR di secukinumab per il trattamento della spondilite anchilosante;
2. approva la raccomandazione condivisa dal Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia che definisce il posto in terapia di secukinumab nel trattamento della SA nelle more dell'aggiornamento del documento regionale N.277 "Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici".

Il GdL ha condiviso il posto in terapia di secukinumab (inibitore dell'IL-17A) per il trattamento della SA attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale e definito la seguente raccomandazione.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, infliximab o loro biosimilari o con un inibitore dell'IL-17A secukinumab nella sola SA), considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN, nel rispetto di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico a 2 cicli di FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- presenza della seguente attività di malattia:

Spondilite anchilosante: malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4

SpAa-nonRx: malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e uno fra:

- positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
- PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).

Nella SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale. (*vedi commenti agli studi/revisioni*)

Premesso che per gli anti TNF alfa i dati di sicurezza sono più consolidati che per l'anti IL-17A, in assenza di studi di confronto diretto non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra i bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept o secukinumab nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

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, nel rispetto anche delle preferenze del paziente.

L04AC10 SECUKINUMAB sc, H/RNRL su prescrizione di dermatologo, internista, reumatologo, Scheda AIFA cartacea
INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Psoriasi a placche: è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica."

DECISIONE DELLA CRF

Il GdL sui farmaci biologici in dermatologia, consultato on line, condivide la proposta formulata dalla Segreteria scientifica della CRF che di fatto suggerisce:

- di recepire i criteri individuati da AIFA e previsti dall'attuale scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici nella psoriasi a placche (parte integrante della determina di classificazione di secukinumab ai fini della rimborsabilità SSN).

Per la prima prescrizione di un farmaco biologico, la scheda AIFA prevede che siano soddisfatti tutti i seguenti criteri: 1) criterio di gravità della malattia (psoriasi a placche di grado moderato-severo (PASI o BSA >10 o PASI o BSA <10 + lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali); non risposta o intolleranza o presenza di controindicazioni all'uso di almeno uno fra: metotrexato, ciclosporina, PUVA terapia.

Poiché la attuale scheda AIFA è in fase di aggiornamento, il GdL verrà riconvocato per una revisione del Documento regionale N.94 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" non appena tale scheda verrà aggiornata.

L04AA33 VEDOLIZUMAB ev, H/RRL su prescrizione specialista internista e gastroenterologo.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "Colite ulcerosa: è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α)."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF dopo aver valutato l'indicazione registrata (trattamento della Colite Ulcerosa nei pazienti adulti con malattia attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un anti-TNF alfa) e le prove di efficacia e sicurezza di vedolizumab (anticorpo monoclonale inibitore selettivo dell'integrina umana $\alpha_4\beta_7$), ha preso visione della raccomandazione che ne definisce il posto in terapia proposta dal GdL regionale sulle malattie infiammatorie croniche intestinali e ne approva l'inserimento in PTR.

La raccomandazione proposta dal Gruppo di lavoro e recepita dalla CRF è la seguente:

Dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro concorda che vedolizumab, può rappresentare una ulteriore opzione terapeutica nei pazienti con CU di grado moderato-grave (Mayo globale fra 6 e 10) nella seguente situazione clinica:

- fallimento primario o secondario ad un trattamento con anti-TNF alfa

Nella scelta della terapia biologica di prima linea, considerata l'assenza di studi di confronto "testa a testa" fra vedolizumab e gli anti-TNF alfa, la presenza di un unico studio registrativo e la non comparabilità dei dati di sicurezza, non è attualmente possibile individuare solidi criteri clinici di scelta fra le due classi di farmaci.

Il GdL raccomanda quindi che nella scelta della terapia biologica di prima linea, una strategia terapeutica alternativa agli anti-TNF alfa venga definita caso per caso valutando benefici e rischi sia della terapia medica che della chirurgia.

Nel rispetto delle raccomandazioni definite dal GdL per l'utilizzo di un farmaco biologico:

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di una resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo all'azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazione alla terapia steroidea orale

dovranno essere anche considerati i seguenti elementi clinici:

- la presenza di patologie associate (*vedi raccomandazione n. 6*);
- la presenza di controindicazioni/intolleranza agli anti-TNF alfa;
- paziente con tubercolosi latente in profilassi antitubercolare;

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, la scelta terapeutica fra i farmaci disponibili, dovrà tener conto Anche del migliore rapporto costo/opportunità, nel rispetto delle preferenze del paziente.

I documenti PTR n. 246, 247*, 280*, 295*, 296* 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/2017/2821

IN FEDE

Antonio Brambilla