REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi
GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 5673 del 01/04/2021 BOLOGNA

Proposta:	DPG/2021/5790 del 30/03/2021
Struttura proponente:	SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE
Oggetto:	AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2021 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE
Autorità emanante:	IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
Firmatario:	FABIA FRANCHI in qualità di Responsabile di servizio
Responsabile del procedimento:	Valentina Solfrini

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamate 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 aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;

- n. 909 del 5 giugno 2019 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco di cui all'art.36 della LR 20/2006;

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;

Richiamate le Determinazioni del Direttore Generale cura della Persona, Salute e Welfare:
- n. 4187 del 28 marzo 2018 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020;

- n. 22770 del 18/12/2020 "Proroga della Commissione Regionale del Farmaco fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da COVID-19";

- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto che:
- l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n. 3757 del 04/03/2021, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 28 gennaio 2021; 2020;
- il 18 febbraio 2021 la CRF si è riunita nuovamente in videoconferenza, stante il perdurare della condizione emergenziale per la COVID-19;
- nella riunione di cui al capoverso precedente 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;

- il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro 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;

Richiamati:

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

- 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 deliberazione di Giunta Regionale n. 83/2020: "Approvazione Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della trasparenza 2020-2022", ed in particolare l'allegato D "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013";

Richiamate altresì le deliberazioni di Giunta Regionale:

- 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 ss.mm.ii;

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;

- n. 1059 del 3 luglio 2018 "Approvazione degli incarichi dirigenziali rinnovati e conferiti nell'ambito delle direzioni generali, agenzie, e istituti e nomina del Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza (RPCT), del Responsabile dell'anagrafe per la stazione appaltante (Rasa)e del Responsabile della protezione dei dati (DPO);

Richiamate:

- la determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20202 del 13/11/2020 di "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

- la determinazione del Responsabile del Servizio Assistenza Territoriale n. 20945 del 21 novembre 2020 di "Nomina dei responsabili del procedimento del Servizio Assistenza Territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della L. 241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della L.R.32/1993";

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestato che la sottoscritta dirigente non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa 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 duecentocinquantaquattro 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;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Fabia Franchi

RegioneEmilia-Romagna

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

ALLEGATO A
DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 18 FEBBRAIO 2021 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.

B01AF01 RIVAROXABAN (compresse da 2,5 mg) - os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: cardiologo, angiologo e chirurgo vascolare), PHT, Piano terapeutico AIFA cartaceo.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "somministrato insieme con acido acetilsalicilico, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (cornoary artery disease, CAD) o arteriopatia periferica (peripheral artery disease, PAD) sintomatica".

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: "rivaroxaban, somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano arteriopatia periferica sintomatica che non necessiti di doppia terapia antiaggregante o di terapia anticoagulante (a dose piena) o di altra terapia antiaggregante diversa da ASA e per i quali la singola terapia con ASA rappresenti lo standard di cura".

L'utilizzo di rivaroxaban 2,5 mg non e' rimborsato dal SSN per le seguenti indicazioni:
- **Rivaroxaban, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (acetylsalicylic acid, ASA) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, e' indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati;**
- **Rivaroxaban, somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), e' indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (coronary artery disease, CAD)".**

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N. 326 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI RIVAROXABAN (CPR DA 2,5 mg) + ASA PER LA PREVENZIONE DI EVENTI ATEROTROMBOTICI IN PAZIENTI ADULTI CON ARTERIOPATIA PERIFERICA (PAD) SINTOMATICA".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per rivaroxaban (compresse da 2,5 mg, posologia: 2,5 mg x 2/die) in associazione ad ASA per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano arteriopatia periferica sintomatica che non necessiti di doppia terapia antiaggregante o di terapia anticoagulante (a dose piena) o di altra terapia antiaggregante diversa da ASA e per i quali la singola terapia con ASA rappresenti lo standard di cura, indicazione rimborsata SSN, approva l'inserimento in PTR di tale estensione delle indicazioni di rivaroxaban.
La prescrizione da parte dei Centri individuati dalla Regione e degli specialisti cardiologi, chirurghi vascolari ed angiologi operanti in regime S.S.R. dovrà avvenire mediante il Piano terapeutico regionale, elaborato a partire dal template AIFA cartaceo, al fine di puntualizzare i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN (Documento PTR n. 326*).

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Nel 2018 rivaroxaban ha ottenuto, mediante procedura centralizzata, l'estensione delle indicazioni autorizzate all'uso in associazione con ASA per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con coronaropatia (CAD) e arteriopatia periferica (PAD) sintomatica.
Entrambe le condizioni si associano ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici e di mortalità per cause cardiovascolari.
Nella maggior parte dei pazienti con CAD la terapia antitrombotica prevede la somministrazione di un singolo antiaggregante. La duplice antiaggregazione (DAPT) ha un ruolo principalmente dopo un evento coronarico acuto o nei pazienti con coronaropatia stabile sottoposti a PCI. Una maggiore intensità della

terapia antitrombotica riduce ulteriormente il rischio di eventi cardiovascolari ma comporta per contro un aumento del rischio di sanguinamento.
La terapia antitrombotica nella PAD è sostanzialmente sovrapponibile a quella della CAD. L'ASA nella malattia carotidea e il clopidogrel nella PAD sintomatica degli arti inferiori o dopo rivascolarizzazione rappresentano i trattamenti di scelta. La terapia anticoagulante è raccomandata nei pazienti che presentano in concomitanza una indicazione all'anticoagulazione, in associazione all'antiaggregazione dopo rivascolarizzazione.
L'associazione rivaroxaban + ASA si pone come ulteriore opzione al fine di ridurre il rischio di eventi tromboembolici.
In Italia, rivaroxaban (compresse da 2,5 mg) ha ottenuto la rimborsabilità in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: cardiologo, chirurgo vascolare, angiologo), PHT limitatamente all'uso nella PAD sintomatica in pazienti non candidati alla DAPT o a terapia anticoagulante a dose piena o ad altro antiaggregante diverso dall'ASA e per i quali ASA rappresenta lo standard di cura; tali criteri di eleggibilità sono indicati nel Piano terapeutico cartaceo che deve essere utilizzato per la prescrizione dell'associazione e che ha una validità massima di 12 mesi, al termine dei quali deve essere rinnovato ai fini della prosecuzione del trattamento.
Poiché nel titolo del Piano terapeutico sono riportate entrambe le indicazioni per cui l'associazione è registrata (PAD e CAD) mentre l'uso esclusivo nella PAD è declinato successivamente, la CRF si è riservata di produrre un proprio Piano terapeutico a partire da quello AIFA al fine di rendere da subito più applicabili i criteri di utilizzo in regime SSN.

N03AF04 ESLICARBAZEPINA - os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: neurologo), PHT, Piano terapeutico AIFA cartaceo.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "terapia aggiuntiva negli adulti con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria".

DECISIONE DELLA CRF

La Commissione Regionale del Farmaco ha preso in esame eslicarbazepina al fine di completare la valutazione dei farmaci antiepilettici rispetto alla disponibilità in PTR.
Dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per eslicarbazepina per l'uso come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria, in cui altri medicinali antiepilettici si siano rivelati inadeguati o non tollerati, indicazione rimborsata SSN, la Commissione ha espresso parere favorevole al suo inserimento in PTR, al fine di renderla disponibile come ulteriore opzione per il trattamento dell'epilessia parziale farmaco-resistente. La prescrizione da parte degli specialisti neurologi deve avvenire mediante il Piano terapeutico AIFA cartaceo.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Numerosi antiepilettici sono autorizzati per il trattamento della epilessia focale (es. carbamazepina, lamotrigina, gabapentin, sodio valproato, topiramato, levetiracetam, ecc.), da soli o associati tra loro.
Le LG NICE (aggiornamento del 2018) raccomandano come farmaci di prima scelta carbamazepina e lamotrigina; una alternativa, quando le prime risultano non tollerate o sono controindicate, è rappresentata da levetiracetam, oxcarbazepina o valproato sodico.

Se un primo farmaco non ottiene un controllo adeguato delle crisi, le LG raccomandano di utilizzare uno dei farmaci alternativi in monoterapia.

La terapia di associazione deve essere presa in considerazione quando la monoterapia, effettuata utilizzando almeno 2 diversi antiepilettici in sequenza, non si è dimostrata efficace nel controllare le crisi, nonostante la buona tollerabilità.

Sono raccomandati come 1° scelta per la terapia di associazione: carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato sodico[1] o topiramato.

In genere, il 60% circa dei pazienti con crisi parziali risulta ben controllato dalla monoterapia, mentre il rimanente 40% richiede una terapia di associazione.
Eslicarbazepina è un principio attivo appartenente alla famiglia delle carbossamidi come carbamazepina ed oxcarbazepina. Ne è stata negoziata la rimborsabilità per l'uso negli adulti con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria; il Piano terapeutico definito da AIFA in sede di negoziazione ne limita la rimborsabilità SSN ai pazienti che non hanno risposto adeguatamente o non hanno tollerato altri antiepilettici e che hanno interrotto da almeno 3 mesi il trattamento con altre carbossamidi. La prescrizione è riservata ai Centri individuati dalle regioni ed agli specialisti neurologi.
E' prevista la monosomministrazione giornaliera ad una dose iniziale raccomandata di 400 mg/die, da aumentare a 800 mg/die dopo 1-2 settimane. In base alla risposta individuale è possibile aumentare ulteriormente la dose fino a 1.200 mg/die.
Si tratta di una opzione terapeutica aggiuntiva per il trattamento dell'epilessia parziale nei pazienti con malattia farmaco-resistente.
Da una analisi dei flussi amministrativi risulta che nella regione Emilia Romagna vi sia una prescrizione limitata a pochi pazienti, in linea con il ruolo in terapia che AIFA le ha attribuito.

[1] il valproato sodico deve essere considerato con cautela negli individui di sesso femminile in età fertile per il potenziale teratogeno

AGGIORNAMENTO DEL PTR A SEGUITO DELLA NEGOZIAZIONE DELLA RIMBORSABILITA' DI FARMACI/INDICAZIONI GIA' VALUTATI/E DALLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO.

L01EX13 GILTERITINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: oncologo, ematologo), REGISTRO AIFA WEB BASED. È stata riconosciuta l'INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3".

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA: "è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3, con rischio citogenetico non sfavorevole.

Non è rimborsata la terapia con gilteritinib:
- post allotrapianto di cellule staminali emopoietiche
- nei pazienti con rischio citogenetico sfavorevole".

DECISIONE DELLA CRF

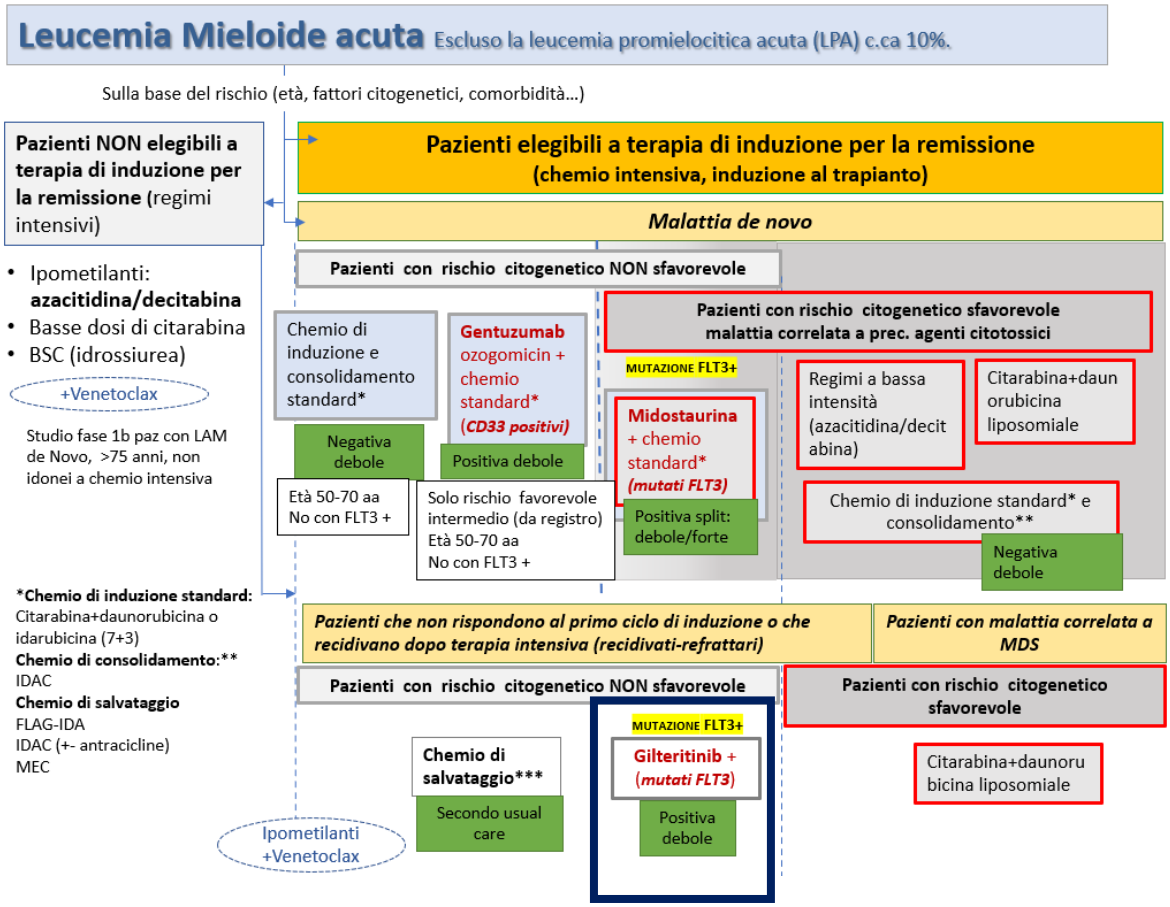
Nella G.U. n. 57 del 8 Marzo 2021 è stata pubblicata la determina di rimborsabilità di gilteritinib per l'uso "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3".
La raccomandazione elaborata dal gruppo di lavoro GReFO rispetto all'indicazione di gilteritinib in monoterapia nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene FLT3 era già stata approvata dalla CRF nella riunione del 25 giugno 2020, come risulta dal relativo verbale, pubblicato all'indirizzo: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/verbale-crf_25-giugno-2020.pdf.
L'indicazione a cui è stato riconosciuto il requisito di innovatività condizionata da AIFA, viene, pertanto, inserita in PTR. L'utilizzo di gilteritinib dovrà avvenire in accordo con i criteri di eleggibilità definiti dal registro web based AIFA (che ne restringe la rimborsabilità ai pazienti con rischio citogenetico non sfavorevole e nei pazienti che non sono stati sottoposti ad allotrapianto di cellule staminali emopoietiche) e in accordo alla raccomandazione elaborata dal Panel GReFO, di seguito riportata:

Setting: Leucemia Mieloide Acuta (LMA) recidivata/refrattaria

Trattamento: gilteritinib
Raccomandazione:
"Nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) **recidivante o refrattaria*** che presentano una mutazione del gene **FLT3**, **gilteritinib** in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)".
*con rischio citogenetico non sfavorevole

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Figura 1. flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) Focus su gilteritinib (cornice blu)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento. *Farmaci in fondo giallo: innovatività piena*

Il documento PTR n. 326 è agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabile on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (http://salute.regione.emilia-romagna.it/)*

FARMACI INNOVATIVI RECENTEMENTE NEGOZIATI, DA RENDERE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILI PER LE INDICAZIONI REGISTRATE

In attesa della pubblicazione delle raccomandazioni d'uso regionali, e nel rispetto di quanto previsto dall'art. 10, comma 2, e 3 del decreto-legge n. 158/2012, convertito, con modificazioni, nella legge n. 189/2012 e successive modifiche ed integrazioni, dovrà essere reso disponibile **daratumumab** per le nuove indicazioni:

1. "in associazione con **lenalidomide e desametasone** per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. (GU n. 10 del 14.01.2021)

   Requisito di **innovatività piena** presente
   Classificazione SSN : H OSP.
   Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

2. "in associazione con **bortezomib, melfalan e prednisone** per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (GU n. 10 del 14.01.2021)

   Requisito di **innovatività condizionata** presente
   Classificazione SSN : H OSP.
   Prescrizione con Registro web based AIFA in accordo con i criteri di eleggibilità definiti da AIFA.

Le raccomandazioni formulate dal Panel GReFO su **daratumumab** in associazione con **lenalidomide e desametasone** o con **bortezomib, melfalan e prednisone** nell'indicazione mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali verranno pubblicate dopo l'approvazione formale del verbale della seduta della CRF dell'11 marzo 2021.