



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

DCA n. 88 del 31/05/ 2017

**OGGETTO:** Approvazione aggiornamento periodico prontuario Terapeutico Regionale (PTR) - Aggiornamento DCA 118/2015 e DCA 93/2016 " *Linee guida di appropriatezza prescrittiva per l'utilizzo dei farmaci biologici in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologia*" - Approvazione " *Linee Guida di appropriatezza prescrittiva per i centri prescrittori dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria*" - PO 2016-2018 2.4. Area Efficientamento della Spesa -2.4.1.1 "Commissione Terapeutica Regionale e Revisione del Prontuario Terapeutico Regionale (PTR)"

**Il Commissario ad Acta**

(per l'attuazione del vigente Piano di Rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'art.2, comma 88, della Legge 23 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

VISTO l'articolo 120 della Costituzione;

VISTO l'articolo 8, comma 1, della legge 5 Giugno 2003, n.131;

VISTO l'articolo 4, commi 1 e 2, del decreto legge 1° Ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 Novembre 2007, n. 222;

VISTO l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, firmato tra il Ministro della salute, il Ministro dell'Economia e delle finanze e il Presidente *pro tempore* della regione in data 17 dicembre 2009, poi recepito con DGR N. 97 del 12 febbraio 2010;

**RICHIAMATA** la Deliberazione del 30 Luglio 2010, con la quale, su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro della salute, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni, il Presidente *pro tempore* della Giunta della Regione Calabria è stato nominato Commissario *ad acta* per la realizzazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario di detta Regione e sono stati contestualmente indicati gli interventi prioritari da realizzare;

**RILEVATO** che il sopra citato articolo 4, comma 2, del decreto legge n. 159/2007, al fine di assicurare la puntuale attuazione del Piano di rientro, attribuisce al Consiglio dei Ministri – su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni - la facoltà di nominare, anche dopo l'inizio della gestione commissariale, uno o più sub commissari di qualificate e comprovate professionalità ed esperienza in materia di gestione sanitaria, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale;

VISTO l'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, il quale dispone che per le regioni già sottoposte ai piani di rientro e già commissariate alla data di entrata in vigore della predetta

legge restano fermi l'assetto della gestione commissariale previgente per la prosecuzione del piano di rientro, secondo programmi operativi, coerenti con gli obiettivi finanziari programmati, predisposti dal Commissario *ad acta*, nonché le relative azioni di supporto contabile e gestionale;

**VISTI** gli esiti delle riunioni di verifica dell'attuazione del Piano di rientro, da ultimo della riunione del 26 luglio e del 23 novembre 2016 con particolare riferimento all'adozione dei Programmi operativi 2016-2018;

**VISTO** il DCA n. 119 del 4/11/2016 con il quale è stato approvato il Programma Operativo 2016-2018, predisposto ai sensi dell'art. 2, comma 88, della L. 23 dicembre 2009, n. 191 e s.m.i.;

**VISTO** il Patto per la salute 2014-2016 di cui all'Intesa Stato-Regioni del 10 luglio 2014 (Rep. n. 82/CSR) ed, in particolare l'articolo 12 di detta Intesa;

**VISTA** la legge 23 dicembre 2014, n. 190 recante " *Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato* " ( Legge di Stabilità 2015) e s.m.i.;

**VISTA** la nota prot. n.298/UCL397 del 20 marzo 2015 con la quale il Ministero dell'Economia e delle Finanze ha trasmesso alla Regione Calabria la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 12.3.2015 con la quale è stato nominato l'Ing. Massimo Scura quale Commissario *ad acta* per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, e successive modificazioni;

**VISTA** la medesima Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015 con la quale è stato nominato il Dott. Andrea Urbani *sub* Commissario unico nell'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi del SSR della regione Calabria con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale;

**RILEVATO CHE** con la anzidetta Deliberazione è stato assegnato al Commissario *ad acta* per l'attuazione del Piano di rientro l'incarico prioritario di adottare e ed attuare i Programmi operativi e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigente, con particolare riferimento alle seguenti azioni ed interventi prioritari:

- 1) adozione del provvedimento di riassetto della rete ospedaliera, coerentemente con il Regolamento sugli standard ospedalieri di cui all'Intesa Stato-Regioni del 5 agosto 2014 e con i pareri resi dai Ministeri affiancanti, nonché con le indicazioni formulate dai Tavoli tecnici di verifica;
- 2) monitoraggio delle procedure per la realizzazione dei nuovi Ospedali secondo quanto previsto dalla normativa vigente e dalla programmazione sanitaria regionale;
- 3) adozione del provvedimento di riassetto della rete dell'emergenza urgenza secondo quanto previsto dalla normativa vigente;
- 4) adozione del provvedimento di riassetto della rete di assistenza territoriale, in coerenza con quanto specificatamente previsto dal Patto per la salute 2014-2016;
- 5) razionalizzazione e contenimento della spesa per il personale;
- 6) razionalizzazione e contenimento della spesa per l'acquisto di beni e servizi;
- 7) interventi sulla spesa farmaceutica convenzionata ed ospedaliera al fine di garantire il rispetto dei vigenti tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- 8) definizione dei contratti con gli erogatori privati accreditati e dei tetti di spesa delle relative prestazioni, con l'attivazione, in caso di mancata stipulazione del contratto, di quanto prescritto dall'articolo 8-*quinquies*, comma 2-*quinquies*, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e ridefinizione delle tariffe delle prestazioni sanitarie, nel rispetto di quanto disposto dall'art. 15, comma 17, del decreto-legge n. 95 del 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 2012;
- 9) completamento del riassetto della rete laboratoristica e di assistenza specialistica ambulatoriale;
- 10) attuazione della normativa statale in materia di autorizzazioni e accreditamenti istituzionali, mediante adeguamento della vigente normativa regionale;
- 11) interventi sulla spesa relativa alla medicina di base;
- 12) adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di sanità pubblica veterinaria e di sicurezza degli alimenti;

13) rimozione, ai sensi di quanto previsto dall'art. 2, comma 80, della legge n. 191 del 2009, dei provvedimenti, anche legislativi, adottati dagli organi regionali e i provvedimenti aziendali che siano di ostacolo alla piena attuazione del piano di rientro e dei successivi Programmi operativi, nonché in contrasto con la normativa vigente e con i pareri e le valutazioni espressi dai Tavoli tecnici di verifica e dai Ministeri affiancanti;

14) tempestivo trasferimento delle risorse destinate al SSR da parte del bilancio regionale;

15) conclusione della procedura di regolarizzazione delle poste debitorie relative all'ASP di Reggio Calabria;

16) puntuale riconduzione dei tempi di pagamento dei fornitori ai tempi della direttiva europea 2011/7/UE del 2011, recepita con decreto legislativo n. 192 del 2012;

#### **CONSIDERATO CHE:**

- nell'ambito del Programma Operativo 2016-2018 al punto 2.4 Area Efficientamento nella gestione della Spesa - 2.4.1.1 - "Commissione Terapeutica Regionale e Revisione del Prontuario Terapeutico Regionale (P.T.R)" è previsto l'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale di seguito indicato "PTR", la cui azione si concretizza con la revisione sistematica dello stesso e la risoluzione di problematiche connesse all'accesso alle cure farmacologiche anche per l'inserimento nella gara unica regionale da parte della Stazione Unica Appaltante (SUA) e nell'Accordo Quadro regionale per i farmaci del PHT ;
- con decreto dirigenziale n. 7793 del 14 maggio 2010, in ottemperanza alle DGR n.371/2010 e n. DGR 398/2010, il Gruppo di Lavoro per il PTR è stato individuato anche per la stesura e l'aggiornamento di linee guida regionali per l'appropriatezza prescrittiva di farmaci che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica e che nell'ambito di tale attività il gruppo di lavoro ha predisposto le "Linee Guida di appropriatezza per i centri prescrittori dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria";
- in caso di scadenza del brevetto di un farmaco è necessario che, nei bandi per lo svolgimento di nuove apposite procedure di affidamento, sulla base delle regole previste dal codice degli appalti, sia consentito tempestivamente a tutti gli operatori economici interessati di formulare la propria offerta;

#### **RICHIAMATI**

- la DGR 371 /2010 che approva il PTR, ne definisce il carattere vincolante per le Aziende Sanitarie e Ospedaliere ai fini dell'acquisizione e prescrivibilità nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale dei principi attivi ivi contenuti e ne stabilisce l'aggiornamento a cura dell'apposito gruppo di lavoro istituito presso il Dipartimento Tutela della Salute;
- il DPGR 36 /2012 "Approvazione aggiornamento periodico PTR - Obiettivo G05.S14.02 " ;
- Il DPGR 114/2013 "Approvazione aggiornamento periodico PTR - Obiettivo G05.S14.02";
- Il DPGR 63/2014 "Approvazione aggiornamento periodico PTR - Obiettivo G05.S14.02";
- Il DCA 3/2015 "Approvazione aggiornamento periodico PTR - PO 2013-2015 "Programma 17 - Assistenza Farmaceutica";
- Il DCA 63/2016 "Approvazione del - Programma Operativo 2016-2018 - predisposto ai sensi dell'art. 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191";
- Il DCA 93/2016 "Approvazione aggiornamento periodico PTR e aggiornamento DCA 118/2015 - Linee guida di appropriatezza prescrittiva per l'utilizzo dei farmaci biologici in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologia - PO 2016-2018 2.4. Area Efficientamento della Spesa -2.4.1.1 - Commissione Terapeutica Regionale e Revisione del PTR";
- Il DCA 127/2015 "P.O. 2013-2015 -Programma 17.4.1 - Revisione centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio del PTR e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi".

#### **DATO ATTO CHE**

- i componenti del gruppo di lavoro, hanno effettuato la valutazione delle istanze di aggiornamento del PTR inviate al Dipartimento Tutela della Salute dalle commissioni Aziendali del Farmaco ; delle istanze di modifica/integrazione al D.C.A 118/2015 e 93/2016 nonché alla predisposizione

delle "Linee guida di appropriatezza prescrittiva per i farmaci biologici impiegati in gastroenterologia, reumatologia e dermatologia";

- il Gruppo di Lavoro per il PTR valuta le richieste d'inserimento di farmaci proposte dalle Commissioni Aziendali del Farmaco delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie ed è impegnato in una sistematica attività di aggiornamento e di revisione con la predisposizione di documenti tecnico-scientifici, ed elaborazioni di percorsi di appropriatezza basati sull' Evidence Based Medicine e analisi di Budget Impact, ricondotti nei verbali agli atti del Servizio Politiche del Farmaco e sinteticamente riportati nell'allegato tecnico al presente Decreto per farne parte integrante e sostanziale;
- il gruppo di lavoro ha proceduto, altresì, alla valutazione delle istanze di modifica/integrazione al D.C.A 118/2015 e 93/2016 "Linee guida di appropriatezza prescrittiva per i farmaci biologici impiegati in gastroenterologia, reumatologia e dermatologia" inviate al Dipartimento Tutela della Salute da rappresentanti di Società scientifiche e Prescrittori;

**ATTESO CHE** il gruppo di lavoro ha provveduto, in seguito all'inserimento nel Prontuario nel PTR dei nuovi principi attivi, alla valutazione e all'approvazione delle "Linee Guida di appropriatezza per i centri prescrittori dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria";

**DATO ATTO CHE** il PTR è per la Regione Calabria un importante strumento di governo clinico nell'ambito della farmaceutica ospedaliera e territoriale e come tale costituisce la base della gara unica regionale dei farmaci e dell'accordo quadro regionale per i farmaci del PHT;

**VISTI**

- l'Art. 1, comma 3, dell'Accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010 che prevede l'obbligo di inserire nei Prontuari Terapeutici Regionali i farmaci individuati con apposito elenco pubblicato periodicamente dall'Agenzia Italiana del Farmaco;
- l'Art.10 del DLgs 158/2012 convertito in L.189/2012 comma 5 che stabilisce che *"Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sono tenute ad aggiornare, con periodicità almeno semestrale, i prontuari terapeutici ospedalieri e ogni altro strumento analogo regionale, elaborato allo scopo di razionalizzare l'impiego dei farmaci da parte di strutture pubbliche, di consolidare prassi assistenziali e di guidare i clinici in percorsi diagnostico-terapeutici specifici, nonché a trasmetterne copia all'AIFA"*;

**STABILITO CHE**

- il carattere vincolante del PTR e delle raccomandazioni in esso contenute;
- che in caso di scadenza brevettuale dei farmaci nei bandi, per lo svolgimento di nuove e apposite procedure di affidamento sulla base delle regole previste dal codice degli appalti sia consentito a tutti gli operatori economici interessati di formulare tempestivamente la propria offerta;
- l'obbligo, per i medici prescrittori con rapporto di lavoro dipendente o convenzionale con le Aziende Sanitarie Regionali, di utilizzare la ricetta dematerializzata per la prescrizione di farmaci di classe "A" a seguito di dimissioni ospedaliere e/o visite ambulatoriali (solo in caso di urgenza sarà ancora consentito l'utilizzo del ricettario del S.S.N.);
- l'obbligo per i prescrittori, sia ospedalieri che territoriali e convenzionati, di osservare, nella prescrizione dei farmaci in regime di SSN, le limitazioni individuate dalle note AIFA e dalle disposizioni nazionali e regionali, nel rispetto delle indicazioni autorizzate nell'immissione in commercio dei medicinali;
- l'obbligo per i prescrittori, sia ospedalieri che territoriali e convenzionati, di osservare, nella prescrizione dei farmaci in regime di SSN, di adempiere a quanto previsto dalla prescrizione per i farmaci sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA, ottemperando alle procedure di chiusura dei trattamenti al fine di consentire i processi di rimborso previsti dalle negoziazioni;
- l'obbligo, per i prescrittori, di prediligere farmaci scaduti di brevetto con un profilo di costo/efficacia vantaggioso;

**RITENUTO DI:**

- provvedere all'aggiornamento del PTR, approvando l'allegato tecnico allegato 1 (All. 1) al presente provvedimento di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

- approvare l'allegato 2 (All. 2) di aggiornamento delle "Linee guida di appropriatezza prescrittiva per i farmaci biologici impiegati in gastroenterologia, reumatologia e dermatologia" approvate con DCA n.93/2016 e DCA n.118/2015, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- approvare l'allegato 3 (All. 3) avente ad oggetto "Linee Guida di appropriatezza per i centri prescrittori dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria", secondo le proposte formulate dal Gruppo di lavoro;

## D E C R E T A

Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono riportate quale parte integrante e sostanziale:

**DI AGGIORNARE** il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) approvando l'allegato tecnico (All. 1) al presente provvedimento di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

**DI APPROVARE**

- l'allegato 2 (All. 2) di aggiornamento delle "Linee guida di appropriatezza prescrittiva per i farmaci biologici impiegati in gastroenterologia, reumatologia e dermatologia" approvate con DCA n.93/2016 e DCA n.118/2015, costituente parte integrante e sostanziale del presente atto;
- l'allegato 3 (All. 3) avente ad oggetto "Linee Guida di appropriatezza per i centri prescrittori dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria", secondo le proposte formulate dal Gruppo di lavoro;

**STABILITO CHE**

- il carattere vincolante del PTR e delle raccomandazioni in esso contenute;
- che in caso di scadenza brevettuale dei farmaci nei bandi, per lo svolgimento di nuove e apposite procedure di affidamento sulla base delle regole previste dal codice degli appalti sia consentito a tutti gli operatori economici interessati di formulare tempestivamente la propria offerta;
- l'obbligo, per i medici prescrittori con rapporto di lavoro dipendente o convenzionale con le Aziende Sanitarie Regionali, di utilizzare la ricetta dematerializzata per la prescrizione di farmaci di classe "A" a seguito di dimissioni ospedaliere e/o visite ambulatoriali (solo in caso di urgenza sarà ancora consentito l'utilizzo del ricettario del S.S.N.);
- l'obbligo per i prescrittori, sia ospedalieri che territoriali e convenzionati, di osservare, nella prescrizione dei farmaci in regime di SSN, le limitazioni individuate dalle note AIFA e dalle disposizioni nazionali e regionali, nel rispetto delle indicazioni autorizzate nell'immissione in commercio dei medicinali;
- l'obbligo per i prescrittori, sia ospedalieri che territoriali e convenzionati, di osservare, nella prescrizione dei farmaci in regime di SSN, di adempiere a quanto previsto dalla prescrizione per i farmaci sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA, ottemperando alle procedure di chiusura dei trattamenti al fine di consentire i processi di rimborso previsti dalle negoziazioni;
- l'obbligo, per i prescrittori, di prediligere farmaci scaduti di brevetto con un profilo di costo/efficacia vantaggioso;

**DI STABILIRE, altresì,**

- che i Commissari Straordinari/Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Provinciali e Ospedaliere dovranno adottare i provvedimenti necessari alla diffusione del presente decreto in tutte le strutture di competenza, attivando iniziative tese a monitorare da parte dei medici all'atto della prescrizione l'osservazione delle raccomandazioni vincolanti e delle note riportate nel PTR;
- che i farmaci di cui all'aggiornamento siano inseriti nella Gara Unica Regionale e nell'Accordo Quadro PHT;
- che il PTR e la revisione delle "Linee guida di appropriatezza prescrittiva per i farmaci biologici impiegati in gastroenterologia, reumatologia e dermatologia" in versione estesa saranno pubblicati sul sito istituzionale della Regione [www.regione.calabria.it](http://www.regione.calabria.it) area d'interesse Tutela della Salute e Sanità e raggiungibile tramite il Link : [www.regione.calabria.it/sanita/](http://www.regione.calabria.it/sanita/);

- che per tutte le nuove molecole per le quali è prevista l'individuazione da parte della Regione Calabria dei centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio del piano terapeutico, questi verranno esplicitati nell'aggiornamento del DCA 127/2015, in itinere;

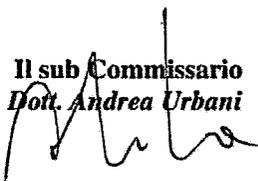
**DI TRASMETTERE** il presente decreto, ai sensi dell'art. 3 comma 1 dell'Accordo del Piano di Rientro ai Ministeri Competenti;

**DI DARE MANDATO** alla segreteria della struttura commissariale per la trasmissione del presente decreto al Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute e di notificarlo agli interessati;

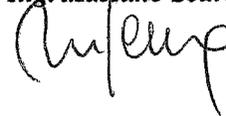
**DI DEMANDARE** al Dirigente Generale la pubblicazione sul BURC telematico e sul sito Web del Dipartimento "Tutela della Salute" della Regione Calabria;

**DI PRECISARE** che avverso il presente provvedimento, entro 60 (sessanta) giorni dalla sua notificazione o effettiva conoscenza, è ammesso ricorso dinanzi al TAR Calabria – Catanzaro ovvero, entro 120 (centoventi) giorni, è ammesso ricorso straordinario al Presidente della Repubblica.

**Il sub Commissario**  
**Dott. Andrea Urbani**



**Il Commissario ad acta**  
**Ing. Massimo Scura**



**ALLEGATO TECNICO PTR**

TABELLA SINTETICA SEDUTA DEL 10/04/2017

ATC	Principio attivo	Via di somm	Classe di appartenenza Centri Prescrittori	Indicazioni e limitazioni d'uso	Note
J05AR15	Atazanavir/cobicistat	os	H/RNRL Centri prescrittori: UU.OO Malattie Infettive	In associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di soggetti adulti infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza ad atazanavir.	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale
R03AL05	Bromuro di acilidinio/formoterolo	inal	A/PT/RRL PT redatto da parte di internista, geriatra, pneumologo dei Centri individuati dalla Regione	Trattamento broncodilatatore di mantenimento per il sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).	Nuovo inserimento
J01DI54	Ceftozolano/tazobactam	ev	H/OSP Prescrivibilità riservata a specialista in malattie infettive Hub e Spoke	Trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:1- Infezioni intra-addominali complicate con eziologia documentata/sospetta da batteri Gram-negativi, resistenti ai trattamenti di prima linea;2- Pielonefrite acuta con eziologia documentata/sospetta da batteri Gram-negativi, resistenti ai trattamenti di prima linea;3- Infezioni complicate del tratto urinario con eziologia documentata/sospetta da batteri Gram-negativi, resistenti ai trattamenti di prima linea.	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale (compilazione scheda cartacea come previsto in G.U.)
R03AL06	Tiotropio/oldaterolo	inal	A/PT/RRL PT redatto da parte di internista, geriatra, pneumologo dei Centri individuati dalla Regione	Terapia broncodilatatoria di mantenimento nel sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).	Nuovo inserimento
V03AB37	Idarucizumab	ev	H/OSP	Indicato nei pazienti adulti trattati con dabigatranetilato nei casi in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti:1-negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti;2-nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale
G04BE10	Avanafil	os	A/RR nota 75 PT redatto da andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo dei centri individuati dalla Regioni	Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA
B01AF03	Edoxaban	os	A/RRL Prescrittori: cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi dei centri individuati dalla Regioni	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA). Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA

L04AC11	Siltuximab	ev	H/OSP	Trattamento di pazienti adulti con malattia di Castleman multicentrica (MCD) che sono negativi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'herpes virus-8 umano (HHV8)	Farmaci orfani
L01XX45	Carfilzomib	ev	H/OSP Prescrittori: ematologo ed oncoematologo Centri Hub	In combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia.	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
L01XE29	Lenvatinib	os	H/RNRL Prescrittori: oncologo	Indicato negli adulti per il trattamento del carcinoma indifferenziato della tiroide (DTC)(follicolare, papillare, a cellule di Hurthle) progressivo, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo (RAI).	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
D03BA	Enzimi proteolitici	loc	H/OSP	Rimozione dell'escara in ustioni profonde a spessore parziale o completo	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
L03	Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+	ev	H/OSP	Trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA(antigene leucocitario umano)-compatibili.	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
L01XE38	Cobimetinib	os	H/RNRL Centri prescrittori: Oncologo,	In associazione a vemurafenib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600.	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale
L01XE25	Trametinib	os	H/RNRL Centri prescrittori: Oncologo,	In associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale
J01DI01	Ceftobiprololo	ev	H/OSP	Trattamento di: •Polmonite acquisita in ospedale (HAP) esclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (ventilator-associated pneumonia, VAP) •Polmonite acquisita in comunità (CAP).	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale
J01XA04	Dalbavancina	ev	H/OSP (prescrivibilità riservata a specialista in malattie infettive Hub e Spoke)	Negli adulti per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI).	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale (Compilazione scheda cartacea)
A06AH03	Naloxegol	os	A/RR NOTA 90	Trattamento di pazienti adulti affetti da costipazione indotta da oppioidi (OIC) con una inadeguata risposta al/ai lassativo (i).	Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale
L04AA28	Belatacept	ev	C/OSP	In combinazione con corticosteroidi e acido micofenolico (MPA), è indicato per la profilassi del rigetto del trapianto negli adulti riceventi trapianto renale.	Dal 15/03/17 distribuzione solo ai pazienti già in trattamento per tutto il 2017

C10AX13	Repatha	os	A/RNRL Prescrittori: Centri individuati dalla Regione	In pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: •in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure •in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato. In associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti o negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote.	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA
C10AX14	Alirocumab	sc	A/RRL Prescrittori: Centri individuati dalla Regione	In adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o con dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: -in associazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) con la dose massima tollerata di statine oppure -in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA
J05AX68	Elbasvir/grazoprevir	os	A/PHT RNRL Prescrittori: Centri individuati dalla Regione	Trattamento dell'epatite C cronica (chronichepatitis C, CHC) negli adulti. (genotipo 1 o 4)	Farmaci innovativi
L01XC19	Blinatumomab	ev	H/OSP Ematologo Oncoematologo Centri Hub	Trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia.	Farmaci innovativi
C09DX04	Sacubitril/valsartan	os	A - PHT/RRL Prescrittori: internista, cardiologo, geriatra	In pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione.	Farmaci innovativi
B02BD14	Susoctocog alfa	ev	H/OSP Servizio trasfusionale emofilia/ematologia	Negli adulti per il trattamento degli episodi emorragici in pazienti con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del fattore VIII.	Farmaci patologie rare Monitoraggio AIFA
B02AB02	Alfa 1- Antitripsina	ev	H/RNRL	Terapia cronica sostitutiva in soggetti con carenza congenita di inibitore dell'alfa1-proteinasi	Farmaci patologie rare
C03CC01	Acido Etacrinico	ev	C/RR	Indicato in tutte le sindromi da ritenzione idrosalina ed in particolare: Edemi di origine cardiaca. Edemi di origine renale, forme nefrosiche, cronica, cirrosi con ascite, malattie epatiche ascitogene. La somministrazione endovenosa dell'etacrinato sodico è indicata in particolare nell'edema polmonare acuto.	Nuovo inserimento (da limitare al solo uso ospedaliero)

N01AX03	Ketamina	ev	H/OSP	<p>Come unico anestetico per manovre chirurgiche e diagnostiche. Nonostante sia più indicato per interventi brevi, KETAMINA MOLTENI può essere usato, con dosi addizionali, per interventi di maggiore durata.</p> <p>Qualora si desideri rilasciamento della muscolatura scheletrica, si usi un miorellassante e si tenga sotto controllo la respirazione.</p> <p>Per indurre l'anestesia prima di somministrare altri anestetici generali. Come supplemento ad altri anestetici.</p>	Nuovo inserimento
J05AR18	Elvitegravir/cobicista/emtricitabina/tenofoviralfenamide	ev	H/RNRL Specialisti in malattie infettive	<p>Trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) infetti da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir.</p>	Monitoraggio AIFA
J05AR17	Emtricitabina e tenofoviralfenamide	os	H/RNRL Specialista in malattie infettive	<p>In associazione con altri medicinali antiretrovirali 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 virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).</p>	Monitoraggio AIFA
L01XC23	Elotuzumab	ev	H/OSP Ematologo Oncematologo Centri Hub	<p>In combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente</p>	Monitoraggio AIFA
A10BD20	Empagliflozin/Metformina	os	A/RRL Specialisti internista, endocrinologo, geriatra, centri di diabetologia ospedalieri e territoriali	<p>Indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo della glicemia: in pazienti non adeguatamente controllati alla massima dose tollerata della sola metformina in pazienti non adeguatamente controllati con metformina associata con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina in pazienti già in trattamento con l'associazione di empagliflozin e metformina in compresse distinte.</p>	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA
L04AA32	Apremilast	os	A/RRL Centri prescrittori individuati dalla Regione	<p>Artrite psoriasica in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.</p> <p>Psoriasi in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).</p>	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA

L01XC15	Obinutuzumab	ev	H/OSP Ematologo/oncoematologo	Leucemia linfatica cronica (LLC) Linfoma follicolare (LF)	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
A16	Migalastat	os	A/RRL Specialisti dei centri regionali per le malattie rare	Trattamento a lungo termine negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni, con una diagnosi accertata di malattia di Fabry (carenza dell'α-galattosidasi A) e caratterizzati da una mutazione suscettibile	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
B02BD02	Efmoroctocog	ev	A/PHT/PT/RRL Servizio trasfusionale emofilia/ematologia	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
B02BD04	Eftrenonacog	ev	A/PHT/PT/RRL Servizio trasfusionale emofilia/ematologia	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia B (deficit congenito di fattore IX)	Farmaci orfani Monitoraggio AIFA
R03AL03	Umeclidinio bromuro/Vilanterolotrife natato	inal	A/PT/RRL pneumologo, allergologo, geriatra, internista	Trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva	Monitoraggio AIFA
R03DX09	Mepolizumab	sc	A/RRL PT PHT PT redatto da parte di pneumologo, allergologo, immunologo.	Terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adulti.	Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA
J05A	Sofosbuvir / velpatasvir	os	A/ PHT RNRL Prescrittori: Centri individuati dalla Regione	Trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica	Farmaci innovativi Farmaci A-PHT Monitoraggio AIFA
N07BC05	Levometadone cloridrato	os	C/OSP	Terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale.	Inserito con DCA 93/2016

**Aggiornamento note AIFA, riclassificazioni e varie:**

<b>Palonosetron/netupitant</b> :(ATC A04AA55) Errore di trascrizione nella classe di rimborsabilità sul PTR è riportato A -RRL invece di H-RRL (G.U. n.51 del 2-3-2016).
<b>Ibrutinib</b> :ATC: L01XE27Classe H RNRL, Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.Un. 231 del 03/10/2016 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata".
<b>Lenalidomide</b> :ATC: L04AX04 Classe H RR. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U253 del 28/10/2016 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto".
<b>Ulipristal</b> : ATC: G03XB02 Classe A RRL PHT. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 231 del 03/10/2016 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva"
<b>Ofatumumab</b> : ATC: L01XC10 Classe H Osp. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 205 del 02/09/2016 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento in combinazione con clorambucile o bendamustina di pazienti con LLC che non sono stati trattati in precedenza e che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina"
<b>Bevacizumab</b> : ATC: L01XC07 Classe H Osp. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.Un. 231 del 03/10/2016 è stata autorizzata la nuova indicazione: "In associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico"
<b>Adalimumab</b> : ATC: L04AB17Classe H RRL. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.Un. 191 del 17/08/2016 è stata

<p>autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento dell'Idrosadenite Suppurativa (HS) attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS"</p>
<p><b>Secukinumab</b>ATC: L04AC10 Classe H RRL. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.Un. 263 del 10/11/2016 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Da solo o in associazione con metotressato (MTX) per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) e' risultata inadeguata. Trattamento della spondilite anchilosante attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale.</p>
<p><b>Dabrafenib</b>ATC: L01XE23 Classe H RNRL. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 5 del 07/01/2017 è stata autorizzata la nuova indicazione: "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</p>
<p><b>Panitumumab</b>ATC: L01XC08 Classe H OSP. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 46 del 24/02/2017 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type: in prima linea in associazione con Folfox o Folfiri; in seconda linea in associazione con Folfiri in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoro pirimidine (escludendo irinotecan); come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoro pirimidine, oxaliplatino e irinotecan. CHIUSURA REGISTRO DI MONITORAGGIO"</p>
<p><b>Nivolumab</b>ATC: L01XC17 Classe H OSP. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 43 del 21/02/2017 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti; -Trattamento in monoterapia del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti"</p>
<p><b>Golimumab</b> ATC: L04AB06 Classe H RRL. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 45 del 23/02/2017 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Spondiloartrite assiale non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (MRI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)"</p>
<p><b>Tiotropio bromuro</b> ATC: R03BB04 Classe A RR. Il farmaco è presente nel PTR per le indicazioni già autorizzate. Con G.U. n. 65 del 18/03/2017 è stata autorizzata la nuova indicazione: "Trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti adulti con asma, che sono al momento trattati con la combinazione di mantenimento a base di corticosteroidi per via inalatoria (budesonide <math>\geq 800</math> mcg/giorno o equivalente) e beta-2-agonisti a lunga durata d'azione, che hanno manifestato una o più riacutizzazioni gravi nel corso dell'ultimo anno.</p>
<p><b>Aggiornamento elenco farmaci orfani:</b> Elenco AIFA aggiornato il 31/12/2016</p>
<p><b> Rettifica indicazioni L. 648/96 delle EBPM:</b> nel PTR per le molecole parnaparina, reviparina sodica e bemiparina sodica è riportata l'indicazione "Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio", ma nella G.U. n. 183 del 06/08/2016 hanno questa indicazione solo enoxaparina, nadroparina e dalteparina. Per tutte le EBPM resta confermata l'indicazione "Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive."</p>
<p><b>Abolizione nota AIFA 40 con determinazione n.1350 del 29 settembre 2016 (G.U. n. 250 del 25 ottobre 2016).</b> I medicinali, di cui alla nota 40, già collocati nella classe A, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993 e successive modificazioni ed integrazioni, sono pertanto prescrivibili a carico del S.S.N. senza le limitazioni previste dalla nota.</p>
<p><b>Inserimento dei medicinali per uso umano «prednisone, prednisolone e deflazacort» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne. (Determina n. 1628/2016) G.U. n 12 del 16/01/2017.</b></p>
<p><b>Inserimento del medicinale per uso umano «dexmedetomidina (Dexdor)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'impiego in pazienti affetti da malattia di Parkinson sottoposti a deep brain stimulation. (Delibera n. 1629/2016) G.U. n 12 del 16/01/2017.</b></p>
<p><b>Al principio attivo Nitisinone (ORFADIN) ATC: A16AX04, già presente in PTR, manca la classificazione ai fini della rimborsabilità: A-PHT/RR (G.U. n. 236 dell'08/10/2016).</b></p>
<p><b>Il principio attivo Nintedanib, presente in PTR come farmaco orfano per la fibrosi polmonare idiopatica (OFEV® H/RNRL - pneumologo), è stato autorizzato per l'indicazione: "in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea" (G.U. n. 47 del 25/02/2017 – VARGATEF® - H/RNRL - oncologo).</b></p>
<p><b>In PTR è già presente "Immunoglobulina umana normale ATC J06AB sc H/RNRL (Prescrittore: internista, specialista malattie infettive.)". Con G.U. n.31 del 8-2-2016 è stato classificato farmaco con stesso ATC ma diverso regime di rimborsabilità (HIQVIA®): "Immunoglobulina umana normale ATC J06AB sc A/RNRL (Prescrittore: internista, specialista malattie infettive, ematologo)" con le seguenti indicazioni: Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni di età) per il trattamento di:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi.</li> <li>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati.</li> <li>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).</li> <li>• Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoieticstemcelltransplantation).</li> </ul>
<p><b>Aggiornamento tabella farmaci biologici in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia (DCA 93/2016) riguardante l'estensione di indicazioni per secukinumab e adalimumab e l'aggiornamento dei costi di trattamento (nota prot. n. 12039 del 17/01/17). Presa d'atto Determina AIFA 8 marzo 2017 (G.U. n.66 del 20-03-2017) Aggiornamento della scheda di prescrizione per l'utilizzo appropriato dei farmaci biologici per la psoriasi a placche. Allegato B</b></p>

Rettifica ATC A03AD01, principio attivo "Papaverina cloridrato", via di somministrazione endovenosa, classificato C OSP.
Con ATC B02BC30, tra le associazioni, non è stata riportata "Fibrinogeno + Fibronectina + Trombina", per uso epilesionale, classificato H OSP.
Il farmaco COMETRIQ (cabozantinib), sinora importato dall'estero, con G.U. 103 del 04/05/2016 è stato classificato C RNRL (oncologo, endocrinologo), pertanto sarà inserito in PTR con ATC L01XE26 per l'indicazione: trattamento di pazienti adulti con carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.
In PTR è già presente il principio attivo Rifaximina(ATC: A07AA11 – osA/RR). Con G.U. n.230 del 01/10/2016 è stato classificato il farmaco con stesso ATC e via di somministrazione ma diverso regime di rimborsabilità (Tixteller®): A/PHT/RRL (prescrittori: specialista in malattie infettive, internista e gastroenterologo) per l'indicazione "Riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica conclamata in pazienti di età superiore o uguale a 18 anni".
Il principio attivo Lomitapide (ATC: C10AX12), presente in PTR e sinora importato dall'estero, con G.U. 140 del 17/06/2016 è stato classificato A/PHT RNRL (cardiologo, endocrinologo ed internista)
Testosterone ATC: G03BA03, classe A/RR nota 36 PT PHT. Il farmaco è presente nel PTR nelle vie di somministrazione os, im. Viene inserito in PTR la forma farmaceutica gel, in seguito a riclassificazione del farmaco Tostrex (G.U. 40 del 17/02/2017: classe A/RNRL nota 36 PT PHT – prescrittori: endocrinologo, urologo, andrologo).
Rettifica ATC per le seguenti molecole: Dolutegravir/abacavir/lamivudina (sostituire J05AR15 con J05AR13); Lireglutide (sostituire A10BX07 con A10BJ02); Dapaglifozin (sostituire A10BX09 con A10BK01); Lixisenatide (sostituire A10BX10 con A10BJ03); Canaglifozin (sostituire A10BX11 con A10BK02); Dulaglutide (sostituire A10BX14 con A10BJ05); Empaglifozin (sostituire A10BX12 con A10BK03); Exenatide (sostituire A10BX04 con A10BJ01)
Approvazione "Linee Guida di appropriatezza per i centri prescrittori dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria"
Integrazione del Gruppo di Lavoro per i Farmaci Oncologici con sottosezione ematologi.

Le modifiche di terapie che prevedono shift da un principio attivo ad un altro per inefficacia o eventuali eventi avversi (immunogenicità, etc..) dovranno essere comunicate dal prescrittore alla Farmacia Territoriale destinataria del piano terapeutico allegando copia della scheda di reazione avversa (ADR) inviata al responsabile aziendale di farmacovigilanza per la trasmissione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Tabella 1: Principali malattie infiammatorie immuno-mediate.

ARTRITI	VASCULITI	DERMATOLOGICHE
Artrite reumatoide Artrite psoriasica Sindrome SAPHO (Sinovite-Acne-Pustolosi_iperostosi-Osteite) Spondilite anchilosante Artrite reattiva Artrite cronica giovanile Malattia di Still dell'adulto Artrite idiopatica poliarticolare Artrite giovanile associata ad entesite Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA //)	Granulomatosi di Wegener PMR (polimialgia reumatica)/ ACG (artrite a cellule giganti o artrite temporale) Artrite di Takayasu (sindrome dell'arco aortico) Malattia di Kawasaki (sindrome mucocutanea dei linfonodi) Poliartrite nodosa Vasculite crioglobulinemica Malattia di Behcet ( <i>silk road disease</i> ) Policondrite ricorrente Vasculite orticarioide Reticolo-istiocitosi multicentrica Eritema nodoso	Psoriasi Pioderma gangrenoso Pemfigo Idrosadenite suppurativa
CONNETTIVITI	GASTROENTEROLOGICHE	ENDOCRINOLOGICHE/DIVERSE
Lupus eritematoso sistemico Sclerodermia Sindrome di Sjögren Polimiosite/Dermatomiosite Connettivite mista Sindrome da Acantofosfolipidi	Malattia di Crohn Colite Ulcerosa Morbo celiaco Morbo di Whipple Epatite cronica autoimmune	Tiroidite cronica autoimmune Malattia di Graves Amiloidosi Sarcoidosi Miastenia grave Sclerosi multipla

Tabella 2. Indicazioni dei farmaci biologici e non

PRINCIPIO ATTIVO	ARTRITE REUMAT. (AR)	ARTRITE PSORIASICA (AP)	SPONDILITE ANCHILOS. (SA)	SPONDILARTE REASSIALE	ARTRITE GIOVANILE POLIART. IDIOPATICA ARTRITE GIOVANILE ASSOCIATA AD ENTESITE	MALATTIA DI CROHN	COLITE ULCEROSA	PSORIASI A PIACCHE	IDROSADENIT E SUPPURATIVA
Certolizumab Pegol L04AB05 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Golimumab L04AB06 SC	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X	NO	NO	NO	X	NO	NO
Infliximab L04AB02 Infusione EV	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X	NO	NO	X Adulti e Bambini	X Adulti e Bambini	X	NO
Infliximab biosimilare L04AB02 Infusione EV	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X	NO	NO	X Adulti e Bambini	X Adulti e Bambini	X	NO
Etanercept L04AB01 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	NO	X	NO	NO	X Adulti e Bambini	NO
Etanercept biosimilare L04AB01 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	NO	X	NO	NO	X Adulti e Bambini	NO
Adalimumab L04AB04 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	NO	X (con MTX o in monoterapia) Adulti e bambini	X Adulti e Bambini	X	X Adulti e Bambini	X
Anakinra L04AC03 SC	X (con MTX)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Tocilizumab L04AC07 EV	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO	NO
Ustekinumab L04AC05 SC	NO	X	NO	NO	NO	X	NO	X Adulti e bambini	NO
Canakinumab L04AC08 SC	NO	NO	NO	NO	X	NO	NO	NO	NO
Rituximab L01XC02 Infusione EV	X (con MTX)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Secukinumab L04AC10 SC	NO	X	X	NO	NO	NO	NO	X	NO
Vedolizumab L04AC10 SC	NO	NO	NO	NO	NO	X	X	NO	NO
Abatacept L01AA24 Infusione EV e SC	X (con MTX)	NO	NO	NO	X (con MTX)	NO	NO	NO	NO
Apremilast L04AA32 Os	NO	X Adulti	X	NO	NO	NO	NO	X Adulti	NO

9/1 2

**Tabella 3: Centri autorizzati alla prescrizione.**

Principio attivo	Centri Autorizzati alla prescrizione
Abatacept L04AA24 Infusione EV e SC	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina Generale, Pediatria  <b>Ambulatori di Reumatologia</b>
Adalimumab L04AB04 SC	<b>Indicazioni reumatologiche:</b> Centri Hub e Spoke: Reumatologia, Medicina generale, Pediatria, Dermatologia <b>Ambulatori di reumatologia e dermatologia</b>  <b>Indicazioni dermatologiche:</b> Centri Hub e Spoke: Dermatologia  <b>Indicazioni gastroenterologiche:</b> Centri Hub e Spoke: Gastroenterologia, Medicina Generale, Pediatria
Golimumab L04AB06 SC	
Infliximab biosimilare L04AB02 Infusione EV	
Infliximab L04AB02 Infusione EV	
Tocilizumab L04AC07 EV	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina generale, Pediatria  <b>Ambulatori di Reumatologia</b>
Anakinra L04AC03 SC	
Apremilast L04AA32 Os	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina generale, Dermatologia  <b>Ambulatori di Reumatologia, Dermatologia</b>
Canakinumab L04AC08 SC	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Medicina generale Reumatologia, Pediatria  <b>Ambulatori di Reumatologia</b>  <b>Centri Malattie Rare</b>
Certolizumab Pegol L04AB05 SC	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina generale, Pediatria  <b>Ambulatori di Reumatologia</b>
Etanercept biosimilare L04AB01 SC	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina generale, Pediatria, Dermatologia  <b>Ambulatori di Reumatologia e Dermatologia</b>
Etanercept L04AB01 SC	
Rituximab L01XC02 Infusione EV	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina generale, Pediatria  <b>Ambulatori di Reumatologia</b>
Secukinumab L04AC10 SC	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Dermatologia <b>Ambulatori di Dermatologia</b>
Ustekinumab L04AC05 SC	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Reumatologia, Medicina generale, Pediatria, Dermatologia  <b>Ambulatori di Reumatologia, Dermatologia</b>
Vedolizumab L04AA33 infusione ev	<b>Centri Hub e Spoke:</b> Gastroenterologia, Medicina Generale

**Tabella 5: Artrite Psoriasica (costi del periodo di induzione riguardano solo il primo anno di trattamento)**

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO PERIODO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/ANNO* (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Adalimumab	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	-----	40 mg ogni 2 settimane	€ 12.113,40 (Gara SUA)
Certolizumab pegol	400 mg alle settimane 0, 2 e 4	€ 2.732,24 per le settimane 0,2 e 4	200 mg ogni 2 settimane	€ 8.879,78 (Gara SUA)
Etanercept	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	-----	50 mg/settimana (o in alternativa 25 mg/2volte a settimana)	€ 11.477,44 (Gara SUA)
Etanercept biosimilare	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	-----	50 mg/settimana (o in alternativa 25 mg/2volte a settimana)	€ 8.178,04 (prezzo max di cessione SSN)
Golimumab	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	-----	50 mg 1 volta al mese	€ 11.678,16 (Gara SUA)
Infliximab §	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.315,16 <sup>***</sup> Per le settimane 0, 2 e 6 (da effettuarsi solo il I° anno)	5 mg/kg ogni 8 settimane	€ 12.402,04 <sup>***</sup> ogni 8 settimane (Gara SUA)
Infliximab biosimilare §	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.798,00 (Remsima) Per le settimane 0, 2 e 6 (da effettuarsi solo il I° anno)	5 mg/kg ogni 8 settimane	€ 8.862,00 <sup>***</sup> (Remsima) ogni 8 settimane (Gara SUA)
Ustekinumab §§	45 mg (90 mg per pazienti > 100 Kg) alla settimana 0, 4	€ 5.003,46 alla settimana 0, 4	45 mg (90 mg per pazienti > 100 Kg) ogni 12 settimane	€ 10.840,83 (4 somministrazioni in un anno) (Gara SUA)
Apremilast	Titolazione di 14 giorni come previsto da scheda tecnica	€ 303,38	30 mg/2 dei	€ 8.179,86 (prezzo 25° Accordo quadro)

**Tabella 7: Psoriasi a placche – Pazienti Adulti (costi del periodo di induzione riguardano solo il primo anno di trattamento)**

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO E PERIODO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/ANNO* (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Adalimumab €	80 mg alla settimana 0	€ 931,786	40 mg ogni 2 settimane	€ 12.113,40 (Gara SUA)
Etanercept £	50 mg 2 volte alla settimana per 12 settimane <sup>o</sup>	€ 5.297,28 per 12 settimane	50 mg/settimana (o in alternativa 25 mg/2volte a settimana)	€ 11.477,44 (Gara SUA)
Etanercept biosimilare £	50 mg 2 volte alla settimana per 12 settimane <sup>o</sup>	€ 3.774,48 per 12 settimane	50 mg/settimana (o in alternativa 25 mg/2volte a settimana)	€ 8.178,04 (Prezzo max di cessione SSN)
Infliximab §	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.315,16 <sup>***</sup> per le settimane 0, 2 e 6	5 mg/kg ogni 8 settimane	€ 12.402,04 <sup>***</sup> ogni 8 settimane (Gara SUA)
Infliximab biosimilare §	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.798,00 (Remsima) Per le settimane 0, 2 e 6 (da effettuarsi solo il I° anno)	5 mg/kg ogni 8 settimane	€ 8.862,00 <sup>***</sup> (Remsima) ogni 8 settimane (Gara SUA)
Ustekinumab §§	45 mg (90 mg per pazienti > 100 Kg) alla settimana 0, 4	€ 5.003, alla settimana 0, 4.	45 mg (90 mg per pazienti > 100 Kg) ogni 12 settimane	€ 10.840,83 (4 somministrazioni in un anno) (Gara SUA)
Secukinumab	300 mg alle settimane 0, 1, 2 e 3	€ 3.449,36 per le settimane 0, 1, 2 e 3	300 mg ogni 4 settimane	€ 10.348,08 (Prezzo max di cessione SSN)
Apremilast	Titolazione di 14 giorni come previsto da scheda tecnica	€ 303,38	30 mg/2 dei	€ 8.179,86 (prezzo 25° Accordo quadro)

*gfe* 4

**SCHEDA DI PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA:**

**PRESCRIZIONE FARMACI "BIOLOGICI"  
REGIONE CALABRIA  
Psoriasi a Placche**

Cognome: ..... Nome: .....

Codice Fiscale  Sesso: M  F

Luogo di nascita .....  Estero

Data di nascita (gg/mm/anno)  ASP di residenza .....

Regione di residenza .....

**PRIMA SCHEDA DI PRESCRIZIONE**

Data di valutazione (gg/mm/anno)

**PATOLOGIA DERMATOLOGICA PRIMARIA:**

Psoriasi a Placche       Paziente Adulto       Paziente Pediatrico

Anno esordio malattia:       Peso Kg  Altezza (cm)

Terapia precedente con:	Si	No	Terapia precedente interrotta o non effettuata per:
Metotrexato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Intolleranza/Tossicità <input type="checkbox"/> Inefficacia <input type="checkbox"/> Controindicazioni <input type="checkbox"/> Co-morbidità <input type="checkbox"/> Altro (specificare) _____
Ciclosporina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Intolleranza/Tossicità <input type="checkbox"/> Inefficacia <input type="checkbox"/> Controindicazioni <input type="checkbox"/> Co-morbidità <input type="checkbox"/> Altro (specificare) _____

**Indicazione rimborsata SSN**

Il trattamento con farmaci biologici a carico del SSN deve essere limitato a pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita come: PASI >10 o BSA >10% oppure BSA <10% o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) che non abbiano risposto o che siano risultati intolleranti (fallimento

*gfd* 5

terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale. Le forme di psoriasi differenti dalla psoriasi cronica a placche, in particolare, psoriasi guttata, pustolosa localizzata (inclusa l'acrodermatite continua di Hallopeau) e pustolosa generalizzata, quando non associate a psoriasi a placche, NON hanno indicazione approvata per l'utilizzo dei farmaci biologici. Per le indicazioni pediatriche dei farmaci biologici fare riferimento ai rispettivi RCP.

**Compilare in caso di prima prescrizione (verifica appropriatezza)**

Il/la Paziente:

**1. Presenta:**

PASI > 10 e BSA > 10

oppure

PASI < 10 e BSA < 10 associati a lesioni:

al viso  palmo/plantare  ungueale  genitale

**2. Ha fallito un trattamento precedente con un DMARD sintetico convenzionale:**

Farmaco (specificare): \_\_\_\_\_

Precedente terapia con biologico

si

no

Se sì, da: (data):mm/anno) .

(INDICARE CON QUALE FARMACO NELLA TABELLA SOTTOSTANTE)

FARMACO		FARMACO	
<input type="checkbox"/>	Adalimumab (Humira <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>	Infliximab (Remicade <sup>®</sup> )
<input type="checkbox"/>	Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>	Infliximabbiosimilare (Remsima <sup>®</sup> )
<input type="checkbox"/>	Ustekinumab (Stelara <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>	Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )

**REQUISITI PER PRESCRIZIONE BIOLOGICI§**

**PASI (Psoriasis Area Severity Index) > 10 e/o BSA (Body Surface Area) > 10%  
e/o DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10 (dopo fallimento /intolleranza/controindicazione  
delle terapie standard)**

Si

No Giustificare:

§ = Richiesto in caso di prima prescrizione di biologico

*gfd* 6

**PRESCRIZIONE:**

	FARMACO	DOSE PRESCRITTA
<input type="checkbox"/>	Adalimumab (Humira®)	_____ mg ogni _____ gg
<input type="checkbox"/>	Etanercept (Enbrel®)	_____ mg ogni _____ gg
<input type="checkbox"/>	Infliximab (Remicade®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg infusione ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Infliximabbiosimilare(Remsima®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg infusione ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Ustekinumab (Stelara®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg s.c infusione ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Secukinumab(Cosentyx®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
	RIGA PER EVENTUALI BIOLOGICI NON PRESENTI NELLA TABELLA _____	

Farmacia di riferimento:

- Farmacia Ospedaliera dell'Ospedale sede del Centro prescrittore
- Farmacia Ospedaliera/Servizio Farmaceutico della ASP di domicilio
- Altra farmacia (altra Struttura, altra ASP, ecc.): \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_ DURATA DELLA TERAPIA (max sei mesi) \_\_\_\_\_

**Timbro e Firma  
del Medico Prescrittore**

**Centro Prescrittore e Unità Operativa di Appartenenza**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

 7

**ALLEGATO B-2**

**SCHEDA DI PRESCRIZIONE (continuazione o fine trattamento) N.  rivalutazione a 6 mesi**

Cognome: ..... Nome: .....

C.F. .... Peso Kg

Altezza (cm) (solo per Pazienti Pediatrici)  Data della rivalutazione:

Visual Analog Scale (0-10) giudizio paziente  Indice PASI: \_\_\_\_\_

BSA: \_\_\_\_\_

Continuazione della terapia con lo stesso principio attivo ed il medesimo schema posologico?

SI  NO

Se no:

switch verso altro farmaco biologico  switch verso altro schema posologico o incremento del dosaggio

sospensione o riduzione del trattamento (vedi criteri §§)  fine terapia con farmaco biologico

Motivazione della variazione:  Inefficacia/ Progressione di malattia  Decisione del paziente

Remissione di malattia  Intolleranza al trattamento/Tossicità (specificare): \_\_\_\_\_

Gravidanza  Intervento chirurgico  Altro (specificare): \_\_\_\_\_

**§§ DI SOSPENSIONE O RIDUZIONE DELLA DOSE: riduzione del PASI del 75% (PASI 75)**

**PRESCRIZIONE:**

	FARMACO	DOSE PRESCRITTA allargare
<input type="checkbox"/>	Adalimumab (Humira®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> gg
<input type="checkbox"/>	Etanercept (Enbrel®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg ogni <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Infliximab (Remicade®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg infusione ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Infliximab biosimilare (Remsima®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg infusione ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Ustekinumab (Stelara®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg s.c infusione ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
<input type="checkbox"/>	Secukinumab (Cosentyx®)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg ogni <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> settimane
	RIGA PER EVENTUALI BIOLOGICI NON PRESENTI NELLA TABELLA	

Farmacia di riferimento:

Farmacia Ospedaliera dell'Ospedale sede del Centro prescrittore

Farmacia Ospedaliera/Servizio Farmaceutico della ASP di domicilio

Altra farmacia (altra Struttura, altra ASP, ecc.): \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_ DURATA (max sei mesi) \_\_\_\_\_

**Timbro e Firma**

**del Medico Prescrittore**

**Centro Prescrittore e Unità Operativa di Appartenenza**

 8

**ALLEGATO B-3**

**FINE TRATTAMENTO**

Data di fine trattamento

Causa di fine trattamento:

- Remissione  Progressione di malattia  Trasferimento  Perdita al follow up  
 Morte  Intolleranza al trattamento/Tossicità (specificare): \_\_\_\_\_  
 Altro (specificare): \_\_\_\_\_

Pregressi mesi in biologico

Data \_\_\_\_\_

**Timbro e Firma  
del Medico Prescrittore**

**Centro Prescrittore e Unità Operativa di Appartenenza**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

GA<sup>9</sup>



REGIONE CALABRIA

**LINEE GUIDADI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA  
PER I CENTRI PRESCRITTORI  
DEI NUOVI ANTICORPI MONOCLONALI  
PER LA CURA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA**

**Premessa**

In base alla Nota AIFA n. 13, l'ipercolesterolemia primaria non adeguatamente corretta dalla sola dieta e dalla modifica dello stile di vita deve essere trattata mediante l'impiego continuativo di statine che, in caso di pazienti a rischio alto e molto alto non rispondenti alla dose ottimale, possono essere in seconda linea associate ad Ezetimibe. Il rischio cardiovascolare condiziona il target terapeutico di colesterolo LDL (C-LDL) che deve essere raggiunto ai fini terapeutici; gli interventi mirano alla modifica della dieta e dello stile di vita e, se necessario, all'aggiunta di un trattamento farmacologico con ipolipemizzanti. Alcuni pazienti, nonostante un uso continuativo dei farmaci alla dose massima autorizzata, non riescono a raggiungere il target terapeutico per problematiche principalmente correlate ad inefficacia del trattamento o ad intolleranza. Il mancato raggiungimento del target terapeutico diventa un problema estremamente importante soprattutto nei pazienti a più elevato rischio di eventi cardiovascolari.

I nuovi anticorpi monoclonali Alirocumab (Praluent®) ed Evolocumab (Repatha®), sono caratterizzati da un meccanismo d'azione completamente diverso da quello dei farmaci ipolipemizzanti ad oggi in commercio. Legano, infatti, la proteina PCSK9 responsabile della degradazione del recettore delle LDL epatico, con conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle LDL, aumentata captazione delle stesse e diminuzione della concentrazione del colesterolo LDL circolante.

Di fatto, se si considera la nota n.13, gli anti PCSK9 autorizzati da AIFA rappresentano la quarta linea, per il raggiungimento del target terapeutico nei pazienti eleggibili a trattamento.

L'AIFA autorizza i farmaci per le seguenti indicazioni:

**- Evolocumab - Repatha®**

*Ipercolesterolemia e dislipidemia mista*

Indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

### *Ipercolesterolemia familiare omozigote*

Indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età.

#### – Alirocumab - Praluent®

### *Ipercolesterolemia e dislipidemia mista*

Indicato in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL (C-LDL) con la dose massima tollerata di statine,

oppure

- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine per i quali una statina è controindicata.

La classificazione ai fini della rimborsabilità e fornitura dei medicinali è:

classe A-PHT, soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri e di centri specialistici individuati dalle Regioni o su prescrizione di cardiologo e internista (RRL) (G.U. n.31 del 7/2/2017 e n. 54 del 6/03/2017).

### **Obiettivi**

Il presente documento ha lo scopo di:

1. Consentire un'analisi epidemiologica dell'ipercolesterolemia primaria in Calabria;
2. Analizzare efficacia e sicurezza dei nuovi trattamenti impiegati sui pazienti eleggibili;
3. Stabilire i requisiti necessari per l'individuazione dei Centri prescrittori per queste nuove molecole;
4. Individuare indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva.

## **Epidemiologia dell'ipercolesterolemia primaria nella Regione Calabria**

L'Ipercolesterolemia Familiare (FH) è una dislipidemia su base genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da livelli di colesterolo totale e LDL molto elevati (unitamente a livelli di colesterolo HDL lievemente diminuiti e livelli di trigliceridi normali o più raramente elevati) che pone i soggetti affetti ad elevato rischio di aterosclerosi precoce. Nella forma di FH omozigote (HoFH) i soggetti presentano valori di colesterolemia totale compresi tra 600 e 1200 mg/dl e livelli di colesterolemia LDL aumentati di sei volte rispetto ai valori normali. Nella forma eterozigote (HeFH) i livelli di colesterolemia totale sono compresi tra 350 e 550 mg/dl, mentre quelli di colesterolemia LDL sono raddoppiati o triplicati rispetto ai soggetti normali.

La prevalenza stimata della HoFH nella popolazione generale è di circa 1:1.000.000 abitanti, mentre quella della HeFH è di circa 1:200 - 1:500 e proiettando questo ultimo dato sulla popolazione italiana, risulta che circa 174.000 di italiani sono affetti dalla forma eterozigote.

La prevalenza di pazienti non in grado di tollerare una dose efficace di statine si aggira tra il 10% ed il 15%, la metà dei quali presenta un rischio alto o molto alto di evento cardiovascolare (CV) fatale a 10 anni mentre il 30% non raggiunge il target terapeutico di colesterolo LDL. Per identificare i pazienti che nonostante un adeguato trattamento ipolipemizzante non riescono a raggiungere il valore target di LDL ottimale per il livello di rischio, è stata utilizzata una valutazione effettuata sul database OsMedHealth-DB che, oltre ai flussi amministrativi, include, per una quota di pazienti (campione di 990.000 assistibili), i dati di laboratorio relativi al dosaggio delle LDL.

Relativamente alla Regione Calabria, i pazienti che non risultano essere a target terapeutico nonostante siano aderenti ad un trattamento con statine ad alta potenza e l'aggiunta di Ezetimibe sono 637 (0,03% della popolazione totale) (Fig.1).

Indipendentemente dai fattori di rischio, 180 pazienti (28,2%) hanno una distanza dal target terapeutico (DDT) inferiore al 10%, 151 (23,7%) compresa tra il 10 e il 19%, 122 (19,1%) tra il 20 e il 29% e 185 (29,0%) superiore al 30% (Tab.1).

Suddividendo tale popolazione in base alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari (CV), 174 pazienti (27,3%) presentano un pregresso evento CV (con e senza diabete), 199 (31,2%) diabete, mentre 262 pazienti (41,1%) non presentano né un pregresso evento CV né diabete, collocandosi in prevenzione primaria (Tab.1).

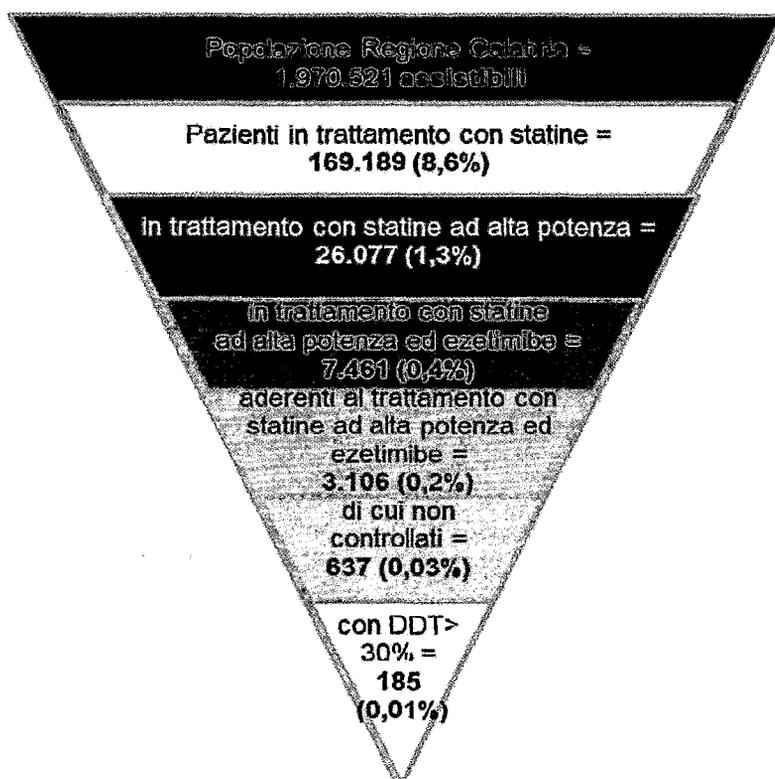


Figura 1. Pazienti non a target lipidico nonostante un trattamento ottimale con statine ed Ezetimibe.

DDT	TOTALE		Progresso evento CV		Diabete		Prevenzione primaria	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1-9%	180	28.2	34	19.5	68	34.3	78	29.6
10-19%	151	23.7	29	16.7	48	24.3	73	27.7
20-29%	122	19.1	19	11.0	44	21.9	58	22.3
>30%	185	29.0	92	52.8	39	19.5	54	20.4
Totale	637	100.0	174	100.0	199	100.0	262	100.0

**Tabella 1:** Stratificazione dei pazienti non a target lipidico per distanza dal target (DDT) e fattori di rischio cardiovascolare

### Anticorpi anti PCSK9 a confronto

Ad oggi non è possibile definire differenze in termini di efficacia e sicurezza per la mancanza di studi comparativi tra Evolocumab e Alirocumab, tuttavia studi di fase III hanno dimostrato la superiorità di Evolocumab (12 o 52 settimane) e di Alirocumab (24 settimane) vs placebo e/o Ezetimibe nel ridurre i livelli di C-LDL rispetto al basale (riduzioni tra circa il 40% e poco meno del 70%). Ad oggi, non è ancora stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella prevenzione cardiovascolare.

### Raccomandazioni

Nei pazienti con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote con livelli di C-LDL non controllati con le terapie standard e aventi un rischio cardiovascolare alto o molto alto, l'uso di Evolocumab o di Alirocumab può essere preso in considerazione come terapia *add on*.

Nei pazienti con ipercolesterolemia non familiare con livelli di C-LDL non controllati con le terapie standard e aventi un rischio cardiovascolare molto alto, l'uso di Evolocumab o di Alirocumab può essere preso in considerazione come terapia *add on*.

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (aventi un rischio cardiovascolare alto o molto alto) o non familiare (aventi un rischio cardiovascolare molto alto) che si dimostrano intolleranti o non eleggibili alle statine, l'uso di Evolocumab o di Alirocumab in monoterapia o in associazione ad altri farmaci potrebbe essere preso in considerazione, sebbene esistano maggiori incertezze, date le scarse evidenze disponibili e i limiti metodologici degli studi.

### Eventi avversi

Gli eventi avversi più frequenti con entrambi i farmaci sono stati:

- ✓ infezioni respiratorie e urinarie;
- ✓ rinofaringite;
- ✓ sinusite;
- ✓ artralgia;
- ✓ mialgia;
- ✓ mal di testa;
- ✓ tremori;
- ✓ dolori muscolo-scheletrici;

✓ diarrea.

Considerando la potenziale cronicità del trattamento, il follow-up degli studi è insufficiente a definire il rapporto beneficio-rischio di ciascuno dei due farmaci nel lungo termine, soprattutto in riferimento a potenziali eventi avversi di natura neurocognitiva che potrebbero insorgere durante la terapia.

Agli inizi del 2014, sono emersi i primi segnali di sicurezza per questa nuova classe di farmaci relativamente al rischio di insorgenza di eventi avversi di tipo neurocognitivo.

La Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto una più attenta valutazione del profiloneurocognitivo dei pazienti arruolati negli studi clinici in corso, mediante l'esecuzione di test mirati. Tali studi, avviati per la valutazione del rischio di eventi cardiaci maggiori in pazienti in trattamento con I-PCSK-9, si concluderanno entro il 2018.

La metanalisi in questione ha valutato i risultati di 14 trials clinici in doppio cieco con placebo che hanno arruolato complessivamente 5234 pazienti dislipidemici, 3340 dei quali randomizzati al trattamento con alirocumab alle dosi di 75 e 150 mg.

Il propensity score, utilizzato per analizzare l'effetto causale del trattamento, ha dimostrato un aumento del rischio di cataratta nei pazienti che hanno raggiunto valori di LDL-C <25 mg/dl (2,6%) vs quelli che hanno raggiunto valori > di 25 mg/dl (0,8%; HR: 3,40; IC 95% intervallo di confidenza: 1,58-7,35). Al contrario, non è emerso alcun segnale per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi di tipo neurocognitivo quali perdita di memoria, difficoltà di concentrazione e paranoia, indipendentemente dai livelli di LDL-C.

Attendiamo i risultati dei trials clinici attualmente in corso per approfondirne le conoscenze sul profilo di tollerabilità di alirocumab.

#### Bibliografia

1) Robinson G.J. et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab Pooled Data From Randomized Trials. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 69, NO. 5, 2017

### **Eleggibilità al trattamento**

I pazienti che potranno beneficiare delle nuove terapie dovranno essere:

affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote a rischio cardiovascolare alto o molto alto o da ipercolesterolemia non familiare a rischio cardiovascolare molto alto con valori di C-LDL che si discostano di almeno il 30% dal valore target nonostante:

- a) un trattamento di I linea alla più alta dose tollerata di statina per un periodo di almeno 6 mesi ricorrendo ad una statina ad alta potenza (Atorvastatina >40 mg o Rosuvastatina >20 mg) nel caso in cui non si raggiungesse il target terapeutico o fosse richiesto un abbassamento >50% per raggiungere il valore di CLDL target;
- b) l'associazione della statina ad alta dose con Ezetimibe come terapia di II linea o, in caso di intolleranza o controindicazione alle statine, l'impiego di Ezetimibe in monoterapia;
- c) l'aderenza al trattamento somministrato per un periodo continuativo di almeno 6 mesi.

L'efficacia e la sicurezza di Evolocumab ed Alirocumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote o non familiare non sono state stabilite. La prescrizione non risulta pertanto giustificata.

La popolazione anziana >80 anni non è stata arruolata negli studi clinici. Non ci sono quindi evidenze di efficacia e sicurezza su questa popolazione. Il medico è tenuto pertanto a valutare con attenzione rischi e benefici dell'avvio della terapia in questi pazienti, valutandone altresì la fragilità.

Ad oggi le statine rimangono la terapia di prima scelta in quanto hanno dimostrato di ridurre del 21% il rischio annuale di eventi vascolari maggiori e del 24% il rischio annuale di eventi coronarici maggiori per ogni abbassamento di 40 mg/dl di C-LDL. La riduzione attesa di C-LDL dipende dalla

potenza della statina somministrata e si attesta approssimativamente tra il 30-50% per una statina a moderata potenza e >50% per una statina ad alta potenza;

L'Ezetimibe è il farmaco di seconda scelta da impiegare in associazione alle statine nel caso in cui non si riesca a raggiungere il target lipidico nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto. L'uso in monoterapia è rimborsato per i pazienti con intolleranza o con controindicazioni all'uso di statine.

### **Piano Terapeutico Attivo/PT web based**

Per farmaci innovativi e ad alto impatto di spesa, l'AIFA ha negli ultimi anni disposto l'impiego di Registratori di monitoraggio e Piani Terapeutici web-based come strumenti sia per individuare il paziente eleggibile alla terapia che per misurarne l'efficacia e la sicurezza, implementando altresì una serie di meccanismi di rimborso che tengono in considerazione l'effetto del farmaco nella *real life*.

Le informazioni che dovrebbero essere richieste nel Piano Terapeutico Attivo sono di seguito indicate.

#### **Dati anagrafici**

- Età
- Sesso

#### **Definizione del rischio**

- Malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, angina instabile, arteriopatie periferiche, malattiacoronarica, by-pass aorto-coronarico)
- Dislipidemia familiare [Dutch Lipid Clinic Network Score (>6)]
- Ipertensione severa
- Diabete
- Ictus
- Insufficienza renale cronica lieve/moderata

#### **Parametri clinici**

- Colesterolo-LDL (che deve ridursi di almeno il 30% rispetto al valore registrato all'inizio della terapia)
- CPK (in caso di intolleranza a statine)

#### **Terapia farmacologica attuale e pregressa**

- Terapia con statine: sì/no
- Statina prescritta
- Dosaggio della statina
- Switch tra statine diverse (da bassa ad alta efficacia per ottimizzare il trattamento oppure tra due statine diverse in caso di intolleranza)
- Ezetimibe
- Aderenza al trattamento

#### **Valutazione della risposta al trattamento**

A seguito della prescrizione dei nuovi anticorpi monoclonali il medico specialista è tenuto a verificare, ad ogni visita di controllo, la risposta al trattamento in termini di abbassamento di C-LDL raggiunto. Nel caso in cui:

- a. il valore del C-LDL alla rivalutazione del sesto mese si sia ridotto di oltre il 30% rispetto al basale (valore registrato alla prima prescrizione), il paziente si considera *responder* al trattamento e la prescrizione può proseguire;
- b. il valore del C-LDL alla rivalutazione non si sia ridotto di oltre il 30% rispetto al basale (valore registrato alla prima prescrizione), il paziente dovrà essere rivalutato alla successiva

visita di follow-up o comunque non dopo 6 mesi e informato della possibilità di non poter proseguire il trattamento per parziale o mancata risposta terapeutica. Se dopo questi ulteriori 6 mesi il valore del C-LDL alla rivalutazione non fosse inferiore al 30% rispetto al basale, si ritiene che proseguire il trattamento non sia costo-efficace.

Le visite di **follow-up** e il rinnovo delle prescrizioni dovranno seguire la seguente periodicità:

- Visita di inizio terapia: prima prescrizione valida per 6 mesi.
- I follow-up al mese 6: rinnovo della prescrizione per 6 mesi.
- Il follow-up al mese 12: rinnovo della prescrizione per 12 mesi.
- Visita di follow-up e rinnovo ogni 12 mesi.

A ciascuna visita di follow-up dovrà essere disponibile un dosaggio del C-LDL effettuato nelle 2 settimane precedenti. Se ad una qualsiasi visita di follow-up il dosaggio del C-LDL non risultasse inferiore al 30% rispetto al valore registrato alla visita di inizio della terapia, il successivo follow-up dovrà essere effettuato non oltre 6 mesi dalla visita stessa per valutare la prosecuzione della terapia.

### **Caratteristiche dei centri autorizzati alla prescrizione degli anticorpi anti PCSK9**

Visto l'elevato costo dei farmaci in oggetto e la necessità di garantire la corretta identificazione del paziente da trattare, la Regione individuerà secondo quanto previsto dal DDG n°2844 del 16 marzo 2017, nel rispetto degli specialisti identificati da AIFA ai fini prescrittivi -cardiologo, endocrinologo e internista – i Centri che saranno autorizzati alla prescrizione.

Le singole Aziende Sanitarie dovranno:

- ✓ programmare percorsi di formazione e audit condivisi tra tutti gli operatori;
- ✓ condivisione delle informazioni cliniche dei pazienti e dei follow-up tra i Medici di Medicina Generale e gli specialisti autorizzati alla prescrizione, anche attraverso sistemi informatizzati;
- ✓ istituzione di un Team multidisciplinare che veda rappresentate le Unità Operative autorizzate alla prescrizione dei nuovi farmaci per l'ipercolesterolemia, i Servizi Farmaceutici Territoriali, Ospedalieri, la Medicina di Base e la Farmacia di Comunità. Il coordinatore del Team multidisciplinare dovrà essere nominato su indicazione del Direttore Generale. Le Aziende Ospedaliere e gli IRCSS si rappresenteranno al livello sovraziendale per definire e condividere il percorso organizzativo in termini di presa in carico e monitoraggio dei pazienti ma anche per quanto concerne la spesa.

Il Team multidisciplinare avrà i seguenti compiti:

- monitorare il numero di pazienti in trattamento e verificare l'adesione ai criteri AIFA e alle linee di indirizzo regionali;
- analizzare, in collaborazione con il Responsabile della farmacovigilanza, i casi di sospensione e abbandono della terapia nonché l'eventuale comparsa di eventi avversi potenzialmente correlati all'uso dei medicinali in oggetto;
- garantire che le Unità autorizzate alla prescrizione si facciano carico, in stretta collaborazione con i Medici di Medicina Generale, anche del follow-up dei pazienti;
- curare la formazione dei prescrittori, dei medici di base, dei farmacisti di comunità e l'educazione dei pazienti, anche per quanto riguarda la gestione corretta della terapia con statine;
- monitorare la spesa farmaceutica dei nuovi farmaci.

La Regione istituisce un tavolo regionale permanente, coordinato dal Settore Politiche del Farmaco, con i responsabili dei centri prescrittori e i coordinatori dei Team multidisciplinari, con l'obiettivo di monitorare e/o aggiornare le linee guida regionali.

## **Indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva**

### **Indicatore 1**

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che non risultino aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza o che non presentino una distanza dal target terapeutico superiore al 30% (eventuali prescrizioni in eccesso rispetto all'indicazione).

### **Indicatore 2**

Percentuale di pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che presentano una distanza dal target terapeutico superiore al 30% (eventuali prescrizioni in difetto rispetto all'indicazione).

### **Indicatore 3**

Percentuale di pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che presentano una distanza dal target terapeutico superiore al 30% e alterazione delle CPK >4 volte il limite normale in corso di trattamento con statine o almeno 2 prescrizioni di statine differenti nei 12 mesi precedenti (eventuali prescrizioni in difetto rispetto all'indicazione).

### **Indicatore 4**

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che alla prima visita di follow-up non raggiungono una riduzione di C-LDL di almeno il 30% rispetto al basale (eventuali pazienti che non rispondono alla terapia).

### **Indicatore 5**

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che ad una visita di follow-up presentano un valore di C-LDL superiore del 10% rispetto al dosaggio osservato alla visita precedente (eventuali pazienti che diventano non responder in corso di terapia).

## **Metodologia di calcolo dell'indicatore**

### **Indicatore 1**

numeratore = pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che non risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che non presentano una distanza dal target superiore al 30%

denominatore = pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9

### **Indicatore 2**

numeratore = pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che presentano una distanza dal target superiore al 30%

denominatore = pazienti che risultano aderenti ad almeno 6 mesi di terapia con statine ad alta potenza e che presentano una distanza dal target superiore al 30%

### **Indicatore 3**

numeratore = pazienti non avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che presentano una distanza dal target superiore al 30% e un'alterazione >4 ULN della CPK in corso di trattamento con statine o almeno 2 prescrizioni di statine differenti nei 12 mesi precedenti

denominatore = pazienti che presentano una distanza dal target superiore al 30% e un'alterazione delle CPK in corso di trattamento con statine >4 ULN o almeno 2 prescrizioni di statine nei 12 mesi precedenti

**Indicatore 4**

numeratore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che alla prima visita di follow-up nonraggiungono una riduzione di C-LDL di almeno il 30% rispetto al basale  
denominatore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9

**Indicatore 5**

numeratore= pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK9 che ad una visita di follow-up presentano un valore di C-LDL superiore del 10% rispetto al dosaggio osservato

**Bibliografia**

- 1) G.U. n°31 del 7.febraio 2017 "Classificazione del Medicinale Reputata";
- 2) G.U. n°54 del 6 marzo 2017 "Classificazione del Medicinale Praluent";
- 3) Regione Veneto Decreto n°133 del 30 .11.2016 allegato A "Proposta per un accesso controllato al mercato dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria";
- 4) Robinson G.J. et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab Pooled Data From Randomized Trials . JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 69, NO. 5, 2017