

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica: DETERMINAZIONE n° 9930 del 17/07/2014

Proposta: DPG/2014/10439 del 16/07/2014

Struttura proponente: SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO
DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI

Oggetto: AGGIORNAMENTO GIUGNO 2014 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE ADOTTATO CON DGR 2111/2013

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Luogo di adozione: BOLOGNA data: 17/07/2014

SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO IL RESPONSABILE

Richiamate le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale, esecutive ai sensi di legge:

- n.2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e successive modificazioni;
- n. 1057 del 24/07/2006, n. 1663 del 27/11/2006, n. 1173 del 27/07/2009, n.1377 del 20/09/2010, n. 1222 del 4/8/2011, n.1511 del 24/10/2011 e n.725 del 04/06/2012;

Richiamate inoltre:

- la Deliberazione della Giunta regionale n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- la Deliberazione della Giunta regionale n. 2330 del 22 dicembre 2008 di nomina dei componenti della Commissione regionale del farmaco dal 1 gennaio 2009 fino al 31 dicembre 2010 e di istituzione del Coordinamento delle segreterie delle CPF;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 2129 del 27 dicembre 2010 di approvazione del regolamento della Commissione Regionale del Farmaco;
- la deliberazione di Giunta Regionale n. 376 dell'8 aprile 2013 di nomina dei componenti della Commissione regionale del farmaco di cui alla DGR 1540/2006 fino al 31 marzo 2015;
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 2111 del 30 dicembre 2013 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a novembre 2013, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2012 - novembre 2013;

Dato atto:

- di aver provveduto con proprie determinazioni a successivi

aggiornamenti del PTR, consultabili on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata ai farmaci, recependo le modifiche apportate al PTR stesso nel corso delle riunioni della CRF;

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con propria determinazione n. 7958 del 12 giugno 2014;
- che nel mese di Giugno 2014 la CRF ha proceduto ad un ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dal verbale della riunione tenutasi in data 12 giugno, agli atti della segreteria amministrativa della Commissione, presso il Servizio Politica del Farmaco, apportando al PTR le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e centoottantanove documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali n. 5719 del 29/04/2014 di conferimento dell'incarico ad interim di responsabile del Servizio Politica del Farmaco;

Attestata, ai sensi della delibera di Giunta 2416/2008 e s.m.i., la regolarità del presente atto;

DETERMINA

1. Di aggiornare il PTR adottato con DGR 2111 del 30 dicembre 2013, 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 centoottantanove documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. Di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto.

Antonio Brambilla

ALLEGATO A

Decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del 12 Giugno 2014 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

C03DA04 EPLERENONE – os, A, RR

NON INCLUSIONE IN PTR DEL FARMACO PER LE SEGUENTI INDICAZIONI TERAPAUTICHE:

“- Riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF \leq 40%) ed evidenze cliniche di scompenso cardiaco a seguito di recente infarto del miocardio, in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti.

- In aggiunta alla terapia ottimale standard, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti adulti con scompenso cardiaco (cronico) in Classe NYHA II e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVEF \leq 30%)”

Eplerenone come gli altri antagonisti dell'aldosterone (AA) già disponibili nel Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), ovvero spironolattone e canrenoato di potassio, è registrato per il trattamento in “add-on” di pazienti adulti con scompenso cardiaco. Le prove di efficacia disponibili sono rappresentate da due RCT contro placebo, uno in pz. con scompenso cardiaco e ipertrofia ventricolare sx dopo infarto del miocardio e l'altro in pz. con scompenso cardiaco in classe NYHA II. Non esistono studi randomizzati che confrontano direttamente eplerenone con spironolattone o canrenoato di potassio. Rispetto a questi due farmaci, il cui uso nella pratica clinica per il trattamento dello scompenso cardiaco è consolidato, eplerenone ha l'indicazione registrata sia in pz. scompensati a seguito di recente infarto del miocardio, sia in pz. con scompenso cardiaco (cronico) in Classe NYHA II. Dal punto di vista clinico, in assenza di studi di confronto diretto, si può tuttavia concludere che l'unico vantaggio al momento dimostrabile per l'eplerenone è l'assenza di aumento di ginecomastia (rispetto a un aumento dimostrato nell'ordine del 5-10% con gli altri AA). La riduzione della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare in pz. scompensati è stata dimostrata sia per spironolattone sia per eplerenone attraverso ampi RCT, anche se su popolazioni non omogenee. Nel raccomandare l'aggiunta di uno di questi farmaci nella terapia dello scompenso cardiaco, le principali linee-guida non specificano l'uso di una particolare molecola.

La CRF pur ritenendo che eplerenone è sovrapponibile agli altri AA per quanto riguarda la riduzione della mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti con scompenso cardiaco (sia di tipo cronico sia a seguito di IMA), esprime **parere non favorevole** all'inclusione in PTR in quanto il farmaco presente un bilancio costo-beneficio sfavorevole. Per quanto riguarda la sicurezza riconosce a eplerenone il vantaggio dell'assenza di ginecomastia, non ne esclude quindi l'impiego, in deroga al PTR, in singoli casi in cui, a giudizio del medico curante, tale evento avverso rappresenti un problema clinico. **[Doc. PTR n.221*]**

L01AB01 BUSULFANO - os, C/RNR (Riclassificazione)

ESCLUSIONE DEL FARMACO DAL PTR

Con GU n. 60 del 13-4-2014, il busulfano è stato riclassificato ai fini della rimborsabilità SSN da fascia A a fascia C.

Alla luce di tale riclassificazione e del fatto che, il busulfano per uso orale attualmente ha un utilizzo clinico limitato, tenuto anche conto della disponibilità in PTR di un altro alchilante in formulazione orale, classificato in classe A di rimborsabilità SSN, che presenta indicazioni terapeutiche sovrapponibili al busulfano, la CRF decide di escludere il busulfano dal PTR.

L01XC13 PERTUZUMAB - ev, H/OSP, Monitoraggio AIFA (Nuova piattaforma web AIFA)

INCLUSIONI IN PTR DEL FARMACO PER LA SEGUENTE INDICAZIONE TERAPEUTICA:

“Trattamento del carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, in associazione con trastuzumab e docetaxel, in pazienti adulti non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.”

Con GU n. 143 del 23-6-2014, il pertuzumab è stato riclassificato ai fini della rimborsabilità SSN da “C nn” a fascia H ed utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

Secondo il percorso previsto dalla CRF e definito nel Doc. PTR n. 211 “CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEI FARMACI C(nn) DA PARTE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO”, essendosi concluso in AIFA il processo di negoziazione, il pertuzumab viene inserito automaticamente in PTR.

L’impiego clinico del farmaco dovrà avvenire nel rispetto delle Raccomandazioni d’uso, elaborate dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO), contenute nel Doc. PTR n. 215* (determina di aggiornamento n° 6469 del 15/05/2014) e di seguito riportate:

Nelle donne affette da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2/neu positivo, non trattate in precedenza con terapia anti-HER₂ o chemioterapia per la malattia metastatica, l’impiego di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel **DOVREBBE ESSERE** utilizzato nella maggior parte delle pazienti che assumono trastuzumab nel trattamento del tumore della mammella metastatico.

Raccomandazione POSITIVA FORTE formulata sulla base di: evidenze considerate di qualità MODERATA e rapporto benefici/rischi FAVOREVOLE.

L04AB04 ADALIMUMAB - sc, H/RRL, Monitoraggio AIFA (Nuova piattaforma web AIFA)

INCLUSIONI IN PTR DEL FARMACO PER LA SEGUENTE INDICAZIONE TERAPEUTICA:

“Trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l’azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie”

La CRF esprime parere favorevole all’inclusione in PTR della nuova indicazione terapeutica del farmaco nelle more dell’attivazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare regionale (non previsto a breve termine) che ne definisca il ruolo in terapia.

Saranno autorizzati dalla Regione alla prescrizione del farmaco, esclusivamente i Centri di Gastroenterologia esperti nella trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) con farmaci biologici.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE GIÀ IN PTR

Area Reumatologica

▪ In combinazione con metotressato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata. [Doc. PTR n.203,204]

- il trattamento dell’artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato. [Doc. PTR n.203,204]

▪ Può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato. [Doc. PTR n.203,204]

▪ Trattamento dell’artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs) è stata inadeguata. [Doc. PTR n.209]

- *Trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.*

Area Dermatologica

- *Trattamento della psoriasi cronica a placche, di grado da moderato a severo, nei pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono risultati intolleranti ad altre terapie sistemiche, tra cui il trattamento a base di ciclosporina, metotressato o PUVA. [Doc. PTR n.94]*

Area Gastroenterologica

- *Trattamento della malattia di Crohn attiva grave, in cui la risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore non è risultata adeguata, o nei pazienti che risultino intolleranti a tali terapie o presentino controindicazioni mediche ad esse. [Doc. PTR n.65]*

N06BA04 METILFENIDATO RM - os A/MMR (modello ministeriale a ricalco), Tab II sezione A della Legge 49/2006.

INCLUSIONE IN PTR DELLA FORMULAZIONE A RILASCIO MODIFICATO (RM) e AGGIORNAMENTO DEL DOC: PTR n.60 "INDIRIZZI CLINICO-ORGANIZZATIVI PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DEL DISTURBO DA DEFICIT DELL'ATTIVITÀ E DELL'ATTENZIONE IN ETÀ EVOLUTIVA IN EMILIA-ROMAGNA".

La CRF esprime parere favorevole all'inclusione in PTR della formulazione a rilascio modificato di metilfenidato riservandone l'impiego ai casi in cui per motivazioni organizzative scolastiche o familiari la somministrazione della dose di mezzogiorno di metilfenidato a rilascio immediato rappresenti una criticità.

Si raccomanda che i pazienti vengano rivalutati periodicamente al fine di verificare che la formulazione RM garantisca effettivamente la durata auspicata dell'effetto terapeutico. Se questo non avviene e viene quindi a mancare il valore aggiunto dell'utilizzo della formulazione a RM è necessario valutare l'opportunità di un ritorno alla formulazione a rilascio immediato. Tale decisione è stata condivisa dal gruppo di lavoro regionale ADHD per l'assistenza al disturbo da deficit attentivo con iperattività in età evolutiva e inserita nel Doc PTR n.60. **[Aggiornamento del Doc. PTR n.60*]**

INDICAZIONI TERAPEUTICHE IN PTR

- *Il metilfenidato è indicato come parte di un programma globale di trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti nei casi in cui i soli interventi psico-sociali o psico-comportamentali si dimostrino insufficienti. Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o specialista affine responsabile dei centri territoriali. [Doc. PTR n.60]*

J02AX05 MICAFUNGIN - ev, H/OSP

J02AX06 ANIDALAFUNGIN - ev, H/OSP

INCLUSIONE IN PTR DEI FARMACI PER LE SEGUENTI INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

MICAFUNGIN:

"Negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dall'età neonatale:

- trattamento della candidosi invasiva;

- profilassi delle infezioni da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/mcl) per 10 o più giorni.

Negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età:

- trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa."

ANIDULAFUNGIN:

"Negli adulti non neutropenici per il trattamento delle candidiasi invasive"

Le echinocandine sono antimicotici somministrabili unicamente per via endovenosa. I tre principi attivi disponibili (caspofungin, micafungin ed anidulafungin) presentano tra loro alcune differenze che riguardano principalmente:

- Le indicazioni registrate. Caspofungin è l'unica echinocandina autorizzata nel trattamento delle aspergillosi invasive e nella terapia empirica di presunte infezioni da *Aspergillus* o *Candida* spp.; micafungin è l'unica echinocandina autorizzata per il trattamento della candidosi esofagea e per la profilassi delle candidosi invasive in pz. sottoposti a trapianti allogenico di cellule staminali emopoietiche o con neutropenia con una durata prevista > 10 giorni. Per l'indicazione comune, ovvero trattamento delle candidosi invasive, mentre caspofungin e micafungin sono autorizzate per l'uso a partire dalla età neonatale ed indipendentemente dal grado di neutropenia, anidulafungin è autorizzata unicamente per il trattamento di pazienti adulti non neutropenici.
- Le interazioni con altri farmaci; anidulafungin presenta un minor rischio di interazioni in quanto non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450.
- la possibilità di impiego in pazienti con insufficienza epatica (caspofungin richiede una riduzione del dosaggio nella insufficienza epatica moderata, al contrario delle altre due echinocandine; anidulafungin è l'unica che trova indicazione nei pazienti con insufficienza epatica grave mentre le altre due non sono raccomandate per l'assenza di dati)

L'efficacia dei tre farmaci è stata studiata nell'ambito di RCT che ne hanno valutato gli effetti sul tasso di guarigioni cliniche e microbiologiche in pazienti con infezioni da *Aspergillus* o *Candida* spp.

In base ai dati disponibili le echinocandine sembrano essere efficaci nel trattamento delle micosi invasive e presentano un profilo di tollerabilità e sicurezza favorevole.

In base alle considerazioni sopra esposte, la CRF esprime parere favorevole ad inserire oltre a caspofungin, già disponibile in PTR, anche micafungin e anidulafungin. La Commissione ha, inoltre, deciso di eliminare la "Richiesta Motivata Personalizzata per la prescrizione degli antimicotici sistemici attualmente in uso.

Nel trattamento delle candidosi invasive in pazienti adulti, indicazione terapeutica comune alle tre molecole, la CRF raccomanda che all'atto della prescrizione vengano privilegiati i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio. **[Doc. PTR n.222*]**

ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR n. 110 "RICHIESTA MOTIVATA PERSONALIZZATA (RMP) PER FARMACI ANTIMICOTICI SISTEMICI "

Il documento PTR n. 110 viene eliminato perché superato dalle attuali condizioni prescrittive.

S01BA01 DESAMETASONE - impianto intravitreale, H/OSP

INCLUSIONE IN PTR DELLA SEGUENTE INDICAZIONE TERAPEUTICA:

***"Trattamento di pazienti adulti con infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva"* E AGGIORNAMENTO DEL DOC. PTR n.166**

RVO

Le prove di efficacia a supporto dell'uso intravitreale del desametasone impianto per il trattamento dell'edema maculare secondario ad RVO, di branca o centrale derivano da un unico studio, lo studio GENEVA, di confronto con placebo (sham injection) in cui desametasone inserto per uso intravitreale è risultato significativamente più efficace rispetto alla sham injection in termini di tempo al miglioramento di almeno 15 lettere dell'acuità visiva, ma non di

percentuale di pazienti che a 180 giorni presentavano tale miglioramento. DEX ha indotto un aumento della pressione intraoculare moderato, generalmente transitorio nel 4% circa dei pazienti trattati con entrambi i dosaggi utilizzati. Nella maggior parte dei casi questo evento avverso è risultato facilmente controllabile con la sola terapia topica. La frequenza di cataratta durante la fase in doppio cieco degli studi non è risultata significativamente diversa con DEX rispetto alla sham injection; tuttavia, al termine dei 12 mesi la frequenza di cataratta negli occhi fuchici ritrattati con desametasone è risultata significativamente maggiore rispetto agli occhi fuchici che avevano ricevuto la sham injection più un impianto di DEX.

UVEITE NON INFETTIVA

Le prove di efficacia nella uveite non infettiva, sono state valutate in un RCT di fase III (Studio HURON), in doppio cieco vs sham injection, durato 26 settimane e condotto su 229 pz. Entrambi i dosaggi di DEX valutati (700 mcg e 350 mcg) si sono dimostrati superiori alla sham injection in termini di percentuale di pazienti che, alla settimana 8 dello studio otteneva un punteggio di opacizzazione del vitreo dell'occhio trattato pari a 0. La superiorità statistica è stata osservata a partire dalla 6° settimana e mantenuta fino alla settimana 26 inclusa. Sebbene numericamente la percentuale di successi sia stata maggiore con il dosaggio più alto, la differenza tra i due bracci trattati con DEX non è risultata statisticamente significativa.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la CRF:

- conferma il parere favorevole all'inserimento del desametasone impianto intravitreale nel PTR onde offrire un'opportunità aggiuntiva al trattamento dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (di branca o centrale).
- esprime parere favorevole all'estensione dell'indicazione al trattamento dell'uveite non infettiva.

Il DEX intravitreale rappresenta attualmente l'unica formulazione di corticosteroide autorizzata e rimborsata in Italia per l'uso intravitreale. Il posto in terapia di tale farmaco dovrà essere rivalutato appena il triamcinolone intravitreale, attualmente disponibile come farmaco Cnn (extra LEA), sarà stato negoziato da AIFA. **[Aggiornamento Doc. PTR n. 166*]**

INDICAZIONI TERAPEUTICHE GIA' IN PTR

- *Trattamento di pazienti adulti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO). [Doc. PTR n. 166]*

S01BA TRIAMCINOLONE ACETONIDE - intravitreale

ESCLUSIONE DEL FARMACO ESTERO DAL PTR

Il triamcinolone acetone per uso intravitreale era stato inserito in PTR a fine 2012 (quando non erano disponibili analoghi prodotti in Italia) per l'indicazione nella maculopatia da RVO, come farmaco acquistabile all'estero in alternativa al desametasone intravitreale per permettere di operare una scelta secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica ed economicità. Tuttavia, essendo disponibile in Italia, da maggio 2014, una specialità medicinale a base di triamcinolone acetone, classificato come C nn e non ancora negoziato da AIFA, l'analogo prodotto estero non è più importabile pertanto viene escluso dal PTR.

INCLUSIONE IN PTR DELLE SEGUENTI INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

**“- *Trattamento della diminuzione visiva causata dall’edema maculare diabetico (DME);*
- *Trattamento della diminuzione visiva causata dall’edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).*”**

In pazienti con DME, ranibizumab (da solo o associato alla fotocoagulazione laser) somministrato una volta al mese per 3 mesi e successivamente al bisogno, al follow-up di 12 mesi, ha mostrato di essere superiore al controllo (sham o sham +fotocoagulazione laser) con differenze statisticamente significative in termini di lettere guadagnate (esito primario comune agli studi RESOLVE e RESTORE).

In pazienti con RVO, ranibizumab somministrato una volta al mese per 6 mesi si è dimostrato più efficace del placebo in termini di lettere guadagnate [> 15 lettere; studio BRAVO (pz con RVO di branca) e CRUISE (pz con RVO centrale)]. Tale risultato è confermato dall’analisi a 12 mesi.

Rispetto ai risultati degli studi esaminati si possono esprimere le seguenti considerazioni.

Studi in DME:

- la fotocoagulazione con laser in media stabilizza l’acuità visiva a 3 anni, ma una parte di pz. non risponde o non ottiene un beneficio soddisfacente;
- la breve durata degli studi (12-24 mesi) non permette di trarre conclusioni sui reali benefici determinati da ranibizumab rispetto allo standard di cura con laser;
- gli studi non hanno permesso di definire le caratteristiche dei pz. che potrebbero trarre maggior beneficio dal trattamento anche se complessivamente un maggior numero di pazienti trattati con ranibizumab ottiene un guadagno ≥ 15 lettere (e ciò influenza la capacità di guidare e leggere) rispetto al placebo.

Studi in RVO:

- gli studi non hanno permesso di individuare elementi (es. OCT, fluoroangiografia), predittivi dell’esito del trattamento con ranibizumab;
- il momento più idoneo per l’inizio della terapia con ranibizumab non è stato chiaramente definito dagli studi a causa del fatto che l’intervallo di tempo in cui si può osservare un miglioramento spontaneo della sintomatologia è mediamente più lungo rispetto a quello considerato negli studi (28 gg);
- non sono noti gli effetti sull’acuità visiva nel lungo termine della maggior permanenza dell’edema.

La CRF, pur con i limiti emersi dall’analisi degli studi disponibili e sopra esposti, esprime un parere favorevole all’inserimento di ranibizumab in PTR per le due nuove indicazioni terapeutiche (DME e RVO) e si propone di rivalutarne la posizione quando saranno disponibili le medesime indicazioni per altri anti- VEGF, al fine di definire più chiaramente il posto in terapia.

Per quanto riguarda l’indicazione di ranibizumab nell’edema maculare secondario a RVO, non essendo disponibili studi di confronto diretto con desametasone impianto intravitreale, la scelta dovrà essere effettuata dal clinico, sulla base delle caratteristiche individuali dei pazienti considerando, a parità di indicazione, il costo del trattamento.

Per quanto riguarda il DME solo ranibizumab presenta l’indicazione registrata, il ricorso a desametasone intravitreale potrà essere considerato in caso di pz. resistenti o intolleranti a ranibizumab ricorrendo alla L. 648/96 (in attesa di pubblicazione in G.U.).

I dati relativi ai pazienti eleggibili dovranno essere inseriti sull’applicativo web AIFA, così come i dati di follow up e di rivalutazione. **[Doc. PTR n. 223*]**

INDICAZIONI TERAPEUTICHE GIA’ IN PTR

- *Trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all’età (AMD). [Doc. PTR n. 168]*

TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE CORRELATA ALL’ETÀ

Aflibercept è stato registrato per il trattamento della AMD sulla base dei risultati di 2 RCT di disegno analogo di non inferiorità rispetto a ranibizumab (studi VIEW 1 e ViEW 2). Negli studi VIEW aflibercept (tre dosaggi valutati) si è dimostrato efficace quanto ranibizumab nell’ottenere il mantenimento dell’acuità visiva (ovvero una perdita inferiore alle 15 lettere) a 52 settimane; non si è dimostrato superiore né in termini di guadagno della acuità visiva né sui parametri anatomici (riduzione delle dimensioni dell’area di neovascolarizzazione coroidale). I risultati delle prime 52 settimane in doppio cieco degli studi sono stati confermati anche dai risultati alla 96° settimana, comprendenti la fase di estensione in cui i due anti-VEGF sono stati somministrati “al bisogno” sulla base di parametri anatomici e visivi predefiniti nel protocollo degli studi.

Gli eventi avversi oculari segnalati hanno avuto una frequenza simile con i due farmaci e sono quelli attesi in base al meccanismo d’azione e alla modalità di somministrazione.

Anche per quanto riguarda gli eventi sistemici ed in particolare cardiovascolari il profilo di safety sembra essere sovrapponibile al confronto. Si attendono comunque i risultati completi della fase di estensione dei 2 studi VIEW e dello studio postmarketing concordato dalla Ditta titolare AIC con EMA con lo scopo di valutare il rischio cardiovascolare del farmaco.

La registrazione della posologia di 2 mg ogni 8 settimane (dopo le prime 3 somministrazioni ad intervalli di 4 settimane), sulla base di quanto riportato nel dossier registrativo, ha tenuto conto del vantaggio legato al minor numero di somministrazioni, in assenza di chiari vantaggi in termini di efficacia/safety rispetto agli altri dosaggi valutati. Rimane tuttavia da chiarire se, successivamente al 1° anno, una somministrazione a schedula fissa comporti o meno vantaggi rispetto ad una somministrazione al bisogno basata su parametri visivi / anatomici. A tal proposito EMA ha chiesto alla Ditta uno studio ad hoc di confronto tra i due schemi posologici.

Rispetto a ranibizumab, aflibercept richiede un minor numero di somministrazioni nel 1° anno di trattamento (7 vs 12). Il farmaco deve essere prescritto nel rispetto dei criteri definiti dalla scheda di arruolamento web based AIFA, che anche per aflibercept consente la possibilità di impiego sia in pazienti naive al trattamento con anti-VEGF che in pazienti già trattati con altri farmaci della classe. I dati disponibili relativamente al trattamento di pazienti divenuti “refrattari” alla terapia con altri anti-VEGF derivano però da studi non controllati, condotti su piccoli numeri di pazienti in cui aflibercept sembra associarsi ad un miglioramento dei parametri visivi e/o anatomici.

In base alle considerazioni sopra riportate ai fini di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento della AMD e di favorire, ai fini dell’acquisto per l’uso prevalente, la concorrenza fra gli anti VEGF disponibili la CRF ha espresso parere favorevole all’inserimento di aflibercept in PTR. **[Doc. PTR n. 224*]**

V10XX03 RADIUM-223 DICLORURO - ev, C (nn)

VALUTAZIONE PER LA DEFINIZIONE DEL RUOLO IN TERAPIA ATTRAVERSO RACCOMANDAZIONI DI USO APPROPRIATO DELLA SEGUENTE INDICAZIONE TERAPEUTICA:

“Trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.”

RACCOMANDAZIONI D’USO elaborate dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO):

Negli adulti maschi con cancro della prostata resistente alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, Radium-223 dicloruro **PUÒ ESSERE** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione POSITIVA DEBOLE formulata sulla base di: evidenze considerate di qualità MODERATA/BASSA e rapporto benefici/rischi INCERTO/FAVOREVOLE. **[Doc. PTR n. 225*]**

Per la prescrizione di tale farmaco, il cui utilizzo è assimilabile ad un uso extra LEA, ne è prevista l’autorizzazione caso per caso da parte degli organismi competenti per territorio e a ciò predisposti (CF di AV o NOP per l’Area Vasta Emilia Nord) secondo il percorso definito dalla CRF [vedi Doc. PTR n. 211] fino a quando le modalità di utilizzo del farmaco saranno negoziate da AIFA.

*** I documenti PTR n.60, 166, 215, 221, 222, 223, 224, 225 sono agli atti del Servizio Politica del Farmaco ed sono consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario regionale dell’Emilia-Romagna (www.saluter.it)**

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Antonio Brambilla, Responsabile del SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO esprime, contestualmente all'adozione, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta DPG/2014/10439

IN FEDE

Antonio Brambilla