

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 2295 del 20/02/2018 BOLOGNA

Proposta: DPG/2018/2497 del 20/02/2018

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

Oggetto: AGGIORNAMENTO GENNAIO 2018 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Antonio Brambilla

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001 n.43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n.2416 del 29 dicembre 2008 concernente "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm.;
- la deliberazione di Giunta regionale n.468 del 10 aprile 2017 concernente "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";

Richiamate altresì le seguenti deliberazioni di Giunta regionale, esecutive ai sensi di legge, in tema di riorganizzazione dell'ente Regione e incarichi dirigenziali: n.193/2015, n.628/2015, n.270/2016, n.622/2016, n.702/2016, n.1107/2016, n.1681/2016, n.2344/2016; n.3/2017 e n.477/2017;

Richiamati inoltre:

- il D.Lgs. 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle Pubbliche Amministrazioni" e ss.mm.ii.;
- la determinazione dirigenziale n. 12096 del 25 luglio 2016 avente ad oggetto "Ampliamento della trasparenza ai sensi dell'art. 7, comma 3, D.Lgs. 33/2013, di cui alla deliberazione della Giunta regionale 25 gennaio 2016 n. 66";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 93 del 29 gennaio 2018 "Approvazione piano triennale di prevenzione della corruzione. Aggiornamento 2018-2020";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

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

- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";
- n. 2107 del 20 dicembre 2017 "Proroga del mandato della Commissione Regionale del Farmaco fino al 28 febbraio 2018";

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

Dato atto:

- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione n°20720 del 21/12/2017, in relazione alle decisioni assunte, rispettivamente, nelle riunioni della CRF del 19 ottobre e 23 novembre 2017;
- che il 16 gennaio 2018 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquanta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

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

Antonio Brambilla

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 16 GENNAIO 2018 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**
AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N. 264 "SCHEDA DI PRESCRIZIONE REGIONALE PER SEVELAMER/LANTANIO/OSSI-IDROSSIDO SUCROFERRICO/PARACALCITOLLO/CINACALCET/ETELCALCETIDE"
DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva la seguente raccomandazione relativa al ruolo in terapia di etelcalcetide nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con malattia renale cronica in emodialisi.

La CRF concorda di inserire etelcalcetide nel precedente Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione dei farmaci nefrologici soggetti a PT e aggiorna di conseguenza il Doc PTR n.264* in "Scheda di prescrizione regionale per sevelamer/lantanio/ossi-idrossido sucroferrico/paracalcitolo/cinacalcet/etelcalcetide".

Raccomandazioni del GdL

Nei pazienti con MRC in dialisi (stadio 5d) con livelli di PTH persistentemente elevati (> 585 pg/ml) nonostante la terapia ottimale con chelanti del fosforo alle massime dosi tollerate:

cinacalcet* può sostituire la vitamina D forma attiva o analoghi sintetici, in presenza di una delle seguenti condizioni:

- con valori di P e Ca stabilmente ai limiti superiori del range (P>5,3 mg/dl e Ca>10,4 mg/dl secondo le LG della UK Renal association)
- calcio ampiamente sopra il limite superiore del range indipendentemente dai valori di fosfemia.

* non iniziare cinacalcet senza vit. D quando i valori sierici di Ca <8,1mg/dl (*vedi raccomandazione quesito 7*)

▪ **etelcalcetide**, (limitatamente all'emodialisi cronica) è da riservare ai:**

- pazienti che in trattamento con cinacalcet hanno manifestato effetti collaterali non tollerabili o che presentano scarsa aderenza al trattamento.

Nei pazienti con MRC in emodialisi (stadio 5d), naive a calciomimetico, con livelli di PTH persistentemente elevati (superiori a 900 -1.000 pg/ml) nonostante la terapia ottimale con chelanti del fosforo alle massime dosi tollerate:

▪ **etelcalcetide** rappresenta un'opzione terapeutica**

** non iniziare etelcalcetide senza vit. D:

- quando i valori di calcemia corretta sono al di sotto del limite inferiore del range di normalità del proprio laboratorio;
- senza aver eseguito un ECG e

NB: Dopo un mese dall'inizio della terapia con etelcalcetide si dovrà eseguire un controllo dell'ECG.

Inoltre tale farmaco deve essere somministrato con estrema cautela e monitorando la calcemia in presenza di sindrome congenita del QT lungo, anamnesi di documentato allungamento del QT o in caso di concomitante assunzione di farmaci che allungano il QT.

Nel primo mese di trattamento con cinacalcet o etelcalcetide va posta particolare attenzione all'eventuale comparsa di ipocalcemia; successivamente monitorare i valori di Ca e P almeno ogni 2 mesi e il PTH ogni 3 mesi.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N 307 "RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED: BEVACIZUMAB - TUMORE DELLA CERVICE UTERINA PERSISTENTE, RICORRENTE O METASTATICO, 1° LINEA CHEMIOTERAPICA."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva l'inserimento del Documento PTR N. 307* che contiene le raccomandazioni GReFO sul trattamento del tumore della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico, in 1° linea chemioterapica, già recepite con la Determinazione n. 12591 del 01/08/2017.

L01XE28 CERITINIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, pneumologo, internista), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco ceritinib *"per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib"* e approva la raccomandazione formulata dal gruppo GReFO come di seguito riportato:

Raccomandazione:

*"Nei pazienti adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), in stadio avanzato, **ceritinib** dopo precedente trattamento con crizotinib, **deve/potrebbe** essere utilizzato."*

Il Panel è risultato sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione positiva, tra debole e forte.

Raccomandazione Positiva split forte/debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno:

In via di definizione

L01XE33 PALBOCICLIB – os, H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo), REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA. INNOVAZIONE TERAPEUTICA CONDIZIONATA per l'indicazione in associazione ad inibitore dell'aromatasi.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2):

– in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;

– in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)."

DECISIONE DELLA CRF

La CRF viene informata che, con G.U. n.298 in data 22/12/2017, il farmaco palbociclib *"indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2):*

– in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;

– in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente.

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)", è stato classificato in classe H RNRL (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo).

La CRF aveva preso in esame e approvato le raccomandazioni elaborate dal GReFO sull'uso di palbociclib nel trattamento del carcinoma della mammella avanzato (I e II linea di terapia) nella riunione di luglio 2017 (non pubblicate in quanto il farmaco era classificato Cnn), decidendo di inserire il farmaco in PTR con le rispettive raccomandazioni contestualmente alla disponibilità della Gazzetta Ufficiale contenente la determina di negoziazione AIFA.

Di seguito si riportano le raccomandazioni elaborate dal gruppo GReFO sui trattamenti disponibili in prima e seconda linea di terapia ormonale metastatica.

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SUI FARMACI DEL CARCINOMA MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO POSITIVO AI RECETTORI ORMONALI (HR) E NEGATIVO AL RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA EPIDERMICO UMANO 2 (HER2), 1° LINEA

Trattamento: palbociclib + inibitore dell'aromatasi, in prima linea di terapia ormonale per malattia metastatica

Raccomandazione:

*“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, in assenza di precedente ormonoterapia, **palbociclib in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, deve essere utilizzato.**”*

Il Panel è risultato sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione positiva, tra debole e forte.

Raccomandazione positiva split fra forte e debole formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SUI FARMACI DEL CARCINOMA MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO POSITIVO AI RECETTORI ORMONALI (HR) E NEGATIVO AL RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA EPIDERMICO UMANO 2 (HER2), 2° LINEA

1. Trattamento: palbociclib + fulvestrant, in 2° linea di terapia ormonale per malattia metastatica

Raccomandazione:

*“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, dopo precedente ormonoterapia, **palbociclib in associazione a fulvestrant, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).**”*

Raccomandazione positiva debole formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto benefici/rischi: **favorevole**

2. Trattamento: everolimus + exemestane, in 2° linea di terapia ormonale per malattia metastatica

Raccomandazione:

*“Nelle pazienti con tumore mammario, localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2), in postmenopausa, dopo precedente ormonoterapia, **everolimus in associazione a exemestane, NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).**”*

Raccomandazione negativa debole formulata sulla base di evidenze di **qualità bassa** e rapporto benefici/rischi: **incerto**

Per gli altri trattamenti ormonali del tumore della mammella, inibitori delle aromatasi, tamoxifene o fulvestrant in monoterapia non sono state formulate raccomandazioni formali, è stato espresso il parere del panel.

Uso atteso in regione Emilia-Romagna per anno

In via di definizione

L01XX45 CARFILZOMIB - ev, H OSP, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione o con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, a seguito della pubblicazione della determina AIFA sulla riclassificazione ai fini della rimborsabilità di carfilzomib + desametasone da Cnn a H OSP (legata alle nuove confezioni, 10 mg e 30 mg) pubblicata in GU n.298 del 22.12.2017, inserisce nel Prontuario Terapeutico Regionale l'estensione di indicazione di carfilzomib in associazione a desametasone, rispetto alla quale il GREFO ha elaborato la raccomandazione di seguito riportata, presentata nella riunione della CRF del 19 ottobre 2017. In tale occasione si era concordato che la raccomandazione sarebbe stata inserita in PTR al momento della riclassificazione di carfilzomib + desametasone in regime di rimborsabilità SSN.

GRUPPO DI LAVORO GREFO: RACCOMANDAZIONI SUI FARMACI PER IL MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO O REFRATTARIO IN 2° LINEA DI TERAPIA

Trattamento: carfilzomib + desametasone

Raccomandazione:

“Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, carfilzomib in associazione a desametasone (Kd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di **qualità moderata** e rapporto **benefici/rischi favorevole**.

L04AA32 APREMILAST – os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo, reumatologo, internista), PHT, PT AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “Artrite psoriasica: da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF approva la seguente modifica alla formulazione della raccomandazione relativa al ruolo in terapia di apremilast nel trattamento dell'artrite psoriasica. Tale modifica si è resa necessaria in quanto è stata segnalata una difficoltà nell'interpretazione univoca del testo precedente che riguarda il seguente quesito: **Qual è il posto in terapia di apremilast? Quali i dati di sicurezza?**

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel definire per apremilast il seguente posto in terapia:**

- pazienti adulti con **malattia in fase attiva** che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano risposto in modo inadeguato o siano risultati intolleranti ad almeno due DMARDs convenzionali (1 cDMARDs in presenza di fattori prognostici negativi in caso di artrite periferica) e nei quali l'uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia controindicato o non tollerato.

Rispetto agli scenari di dattilite ed entesite, il GdL ritiene che le attuali prove di efficacia non possano essere considerate conclusive.

Apremilast non è rimborsato quando precedenti trattamenti con farmaci biologici sono stati sospesi per inefficacia clinica. Ne consegue che apremilast non è attualmente da considerare come farmaco di salvataggio per l'utilizzo in 2° o 3° linea dopo il fallimento di altri biologici.

INSERIMENTO IN PTR DEL DOCUMENTO PTR N 308 “Procedura Operativa per la somministrazione di nusinersen nel trattamento della SMA 5q”**DECISIONE DELLA CRF**

La CRF approva la “Procedura Operativa per la somministrazione di nusinersen nel trattamento della SMA 5q” che entra pertanto a far parte integrante del PTR (Doc PTR n. 308*).

MOTIVAZIONE DELLA CRF

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 226 del 27 settembre 2017 della determina “Regime di rimborsabilità e prezzo” di nusinersen, farmaco per cui è stato riconosciuto il requisito della innovatività da AIFA la CRF, dopo averne valutato le prove di efficacia e sicurezza, ha espresso parere favorevole all’inserimento in PTR nella seduta di ottobre 2017 (vedi Determina di aggiornamento del PTR n. 20720 del 21/12/2017).

Poiché il farmaco richiede la somministrazione intratecale, i Centri prescrittori e somministratori hanno condiviso e fatta propria la procedura operativa, elaborata dal Gruppo di Lavoro dell’Istituto di Scienze Neurologiche (ISNB) della AUSL di Bologna, per la somministrazione del farmaco con la finalità di renderne omogenee le modalità di somministrazione in tutte le Aziende sanitarie della regione.

La Procedura operativa integra quelle già in essere presso ciascuna Azienda Sanitaria sulla esecuzione della puntura lombare nei pazienti pediatrici ed adulti, relativamente agli aspetti peculiari e specifici della somministrazione di nusinersen.

In particolare vengono approfonditi i seguenti aspetti:

- documentazione, esami e valutazioni preliminari al trattamento
- materiale necessario per la procedura (vedi anche procedure per rachicentesi) e operatori coinvolti
- aspetti organizzativi
- regime assistenziale

Rispetto al regime assistenziale, i Centri concordano che ciascuna Azienda individuerà, all’interno della propria realtà organizzativa, quello più appropriato (degenza ordinaria o day-hospital) tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente, della necessità o meno di sedazione profonda e della distanza tra l’Ospedale presso il quale avviene la somministrazione e il domicilio del paziente. I centri prescrittori concordano sull’opportunità di consigliare il regime di ricovero ordinario per i soggetti più fragili ad esempio bambini con insufficienza respiratoria da trattare previa anestesia e nelle fasi di avvio della terapia.

N06BX13 IDEBENONE– os, A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oftalmologo, neurologo che operano nell'ambito di centri specializzati nella diagnosi e nel trattamento della LHON individuati dalle regioni e province autonome), PHT, REGISTRO SU PIATTAFORMA WEB AIFA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE: “è indicato per il trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR di idebenone per il “trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)”. La prescrizione da parte dei Centri per la diagnosi e terapia della LHON individuati dalla regione Emilia Romagna dovrà avvenire attraverso il Registro web AIFA (attualmente sono disponibili le schede in formato cartaceo ed è possibile l’inserimento nella piattaforma AIFA della anagrafica del paziente), in accordo con i criteri di eleggibilità da questo definiti. La erogazione è riservata alla Distribuzione Diretta.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) è una malattia rara (prevalenza stimata: 1 persona su 30.000 - 50.000). Alla base della LHON sono state identificate una serie di mutazioni genetiche (geni MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L, or MT-ND6) che interessano geni del DNA mitocondriale (mtDNA) che codificano per proteine coinvolte nel normale funzionamento dei mitocondri. La alterazione della funzione mitocondriale comporta la morte delle cellule del nervo ottico con conseguente perdita della vista.

Idebenone è una sostanza ad azione antiossidante, appartenente alla famiglia dei benzochinoni. Sulla base di case report che mostravano un beneficio in termini di un recupero/stabilizzazione della acuità visiva il principio attivo è stato utilizzato nel trattamento della LHON. In assenza di una specialità medicinale a base del principio attivo registrata, è stata per lungo tempo utilizzata off label l'unica specialità disponibile in commercio a base di idebenone (Mnesis[®], indicazione registrata: "trattamento dei deficit cognitivo-comportamentali conseguenti a patologie cerebrali sia di origine vascolare che degenerativa").

Il meccanismo su cui si baserebbe l'effetto del farmaco non è noto; si suppone che idebenone possa riattivare le cellule gangliari retiniche (RGS) vitali ma inattive nei pazienti affetti da LHON.

In regione Emilia Romagna l'utilizzo di Mnesis[®] in regime SSR è stato autorizzato sul parere favorevole espresso dal tavolo tecnico sulle malattie rare regionale che ha il compito di valutare le richieste di erogazione gratuita di farmaci di fascia C, parafarmaci, alimenti e dispositivi per i pazienti con malattie rare.

Idebenone (Raxone[®]) è stato registrato mediante procedura centralizzata come farmaco orfano con un conditional approval per il trattamento della LHON. Il principale studio registrativo, l'RCT di fase II RHODOS, condotto su 82 pazienti con età tra 14 e 64 anni; presenza delle seguenti mutazioni del DNA mitocondriale: m.3460G>A, m.11778G>a, m.14484T>C e perdita della vista correlata alla LHON nei 5 anni precedenti ha confrontato idebenone (900 mg/die in 3 dosi) con placebo ed è durato 6 mesi.

Lo studio non ha dimostrato la superiorità del farmaco per quanto riguarda l'esito primario valutato, il miglior recupero dell'acuità visiva; per quanto riguarda gli esiti secondari valutati (variazione della miglior acuità visiva; variazione della acuità visiva nell'occhio migliore; variazione della acuità visiva in entrambi gli occhi) solo la variazione dell'acuità visiva in entrambi gli occhi ha mostrato una differenza statisticamente significativa a favore di idebenone (-0,100 logMAR, 95% CI da -0,188 a -0,012).

Una analisi dei risultati condotta sui pazienti che presentavano mutazioni diverse dalla m.14484T>C, che caratterizza forme di LHON che vanno incontro a miglioramento spontaneo della vista, l'obiettivo primario dello studio non è stato comunque raggiunto, mentre la differenza tra idebenone e placebo nella variazione della miglior acuità visiva vs baseline è risultata statisticamente significativa (differenza assoluta idebenone vs placebo: -0,169 logMAR, 95% CI da -0,326 a -0,011).

Il follow up dei pazienti (RHODOS-OFU) è consistito in una singola visita effettuata a 30 mesi di distanza dal termine dello studio principale. Sono stati valutati 60 degli 85 pazienti inizialmente arruolati (70,6%). Di questi 58 (39 del braccio idebenone e 19 del braccio placebo) sono stati valutati perché disponibili dati sulla acuità visiva sia per quanto riguarda la fase in doppio cieco di RHODOS che per il follow up. I risultati hanno confermato il mantenimento del recupero visivo ottenuto al termine dei 6 mesi di terapia.

Uno studio retrospettivo, condotto su pazienti in trattamento con Mnesis[®], pubblicato sotto forma di lettera (Carelli V et al. Brain 2011) sembra indicare una maggiore efficacia del trattamento nei pazienti in cui la perdita della acuità visiva nel 2° occhio si è verificata entro 1 anno dall'insorgenza nel 1° occhio (pazienti con malattia all'esordio/dinamica), trattati entro 1 anno (media: 6 mesi) dall'inizio delle manifestazioni della malattia. Il tempo medio dall'inizio del trattamento al recupero della acuità visiva in questi pazienti è stato in media di 17 mesi. Il recupero medio è stato di 20/40 nell'occhio migliore e di 20/57 nell'occhio peggiore.

Tenendo conto di tali risultati in una recente Consensus, un Panel internazionale di esperti nella diagnosi e trattamento della LHON (Carelli V et al. J Neuroophthalmol 2017), raccomanda di iniziare il trattamento con idebenone il prima possibile nei pazienti con insorgenza dei segni della LHON da meno di un anno e di proseguirlo almeno per 1 anno prima di valutare la risposta terapeutica o comunque fino al raggiungimento del plateau della risposta. Una volta confermato il raggiungimento del plateau della risposta il Panel raccomanda di proseguire il trattamento per un ulteriore anno.

Il Panel considera le evidenze disponibili non sufficienti a raccomandare il trattamento nei pazienti con malattia cronica (tempo dall'esordio nel 2° occhio tra 1 e 5 anni o superiore a 5 anni).

AIFA nel definire i criteri di eleggibilità al trattamento in regime SSN con idebenone e le tempistiche per la valutazione della risposta clinica al fine della prosecuzione/sospensione del trattamento, ha tenuto conto delle raccomandazioni sopra riportate.

I documenti PTR n. n. n. 264, n. 307*e n. 308* sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*