



GIUNTA REGIONALE

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO

RELAZIONE ANNI 2007-2010

Premessa

Il Piano di rientro dal disavanzo della spesa sanitaria della Regione Abruzzo, siglato il 6 marzo 2007, ha previsto una serie di interventi da attivare nell'arco del triennio 2007-2009, finalizzati al contenimento della spesa sanitaria complessiva, compresa la spesa farmaceutica. In particolare tale accordo al punto 2.1.3.1.5 (Obiettivo L1) prevedeva l'istituzione della Commissione Regionale del Farmaco e la redazione del Prontuario Terapeutico Regionale, nei tempi previsti. Sulla base di tale obiettivo la Regione Abruzzo ha istituito la Commissione Regionale del Farmaco formalizzata con Deliberazione di Giunta regionale n. 663 del 09.07.2007. La necessità di istituire anche nella nostra Regione una Commissione Terapeutica Regionale era tuttavia già stata prevista in precedenza ed in particolare dalla DGR 1439/2005 la quale ha anche individuato i compiti della predetta Commissione:

- definire linee guida terapeutiche condivise per i medici prescrittori – siano essi di medicina generale che ospedalieri – relativamente alle patologie più incidenti e che assorbono la maggior quantità di risorse;
- definire il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR);
- definire il Prontuario Terapeutico Regionale per le patologie trattate in regime di Assistenza Domiciliare integrata (A.D.I.) e per le Residenze Sanitario-Assistenziali (RSA) ;
- assolvere specifiche funzioni consultive e di supporto per il Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Sanità.

Da ciò si deduce come la Commissione Regionale del Farmaco sia stata chiamata ad assumere compiti che vanno ben oltre la stesura del PTR e che si traducono nella redazione di linee guida terapeutiche tese al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva sia in ambito ospedaliero che territoriale assumendo in tal modo una funzione di indirizzo della politica del farmaco a livello regionale.

Composizione:

La Commissione Regionale del Farmaco presenta la seguente articolazione funzionale:

- 1) Commissione Regionale propriamente detta, di cui sono parte in modo permanente esperti di comprovata competenza tecnica e qualificazione professionale siccome elencati nell'allegato 1, individuati sulla base delle designazioni effettuate dalle Università degli Studi Abruzzesi, dalle Società Scientifiche delle principali discipline mediche nonché da esperti designati direttamente dal Componente la Giunta. Attualmente è costituita da 16 membri (**allegato 1**);
- 2) Sottocommissioni permanenti e Gruppi di lavoro temporanei - distinti per area tematica - di cui siano parte esperti di comprovata competenza tecnica e qualificazione professionale, indicati dalla Commissione Regionale stessa anche su designazione delle Società Scientifiche di appartenenza. Sono state individuate le seguenti sottocommissioni: Oncologia, Pediatria, RSA, Malattie Infettive (attivate), Malattie Rare, ADI, Cardiovascolare (previste ma non attivate).

L'attività di Segreteria Scientifica è stata svolta dal Laboratorio di Farmacoepidemiologia del Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia del Consorzio Mario Negri Sud di S.Maria Imbaro, col supporto del personale del Centro Regionale di Informazione Indipendente sui Medicinali – istituito con D.G.R. n.675/2005 siccome modificata ed integrata dalla D.G.R. n.114/2007.

Prontuario Terapeutico Regionale

Il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR)– che si sottolinea essere il primo prontuario adottato dalla Regione Abruzzo – è stato approvato con D.G.R. n. 503 del 09.06.2008.

La scelta dei farmaci da introdurre nel prontuario è stata effettuata sulla base dei seguenti criteri:

- efficacia clinica dimostrata da studi controllati;
- sicurezza (favorevole rapporto rischio/beneficio);
- economicità (rapporto costo/beneficio e costo/efficacia favorevole in relazione a farmaci di pari efficacia clinica);
- valutazione dell'innovatività in termini di reale vantaggio terapeutico.

Il PTR non è concepito come strumento vincolante, ma è strutturato come strumento dinamico rappresentando un riferimento e un insieme di linee-guida per le decisioni che possono/devono essere assunte a livello locale. Di seguito sono riportate alcune sue caratteristiche:

- continuità ospedale-territorio: il prontuario ha dato risalto ai farmaci della continuità ospedale-territorio e all'incentivazione della prescrizione e dell'utilizzo dei farmaci a copertura brevettale scaduta. Ciò in considerazione del fatto che le scelte terapeutiche effettuate in ambito ospedaliero si ripercuotono anche a livello territoriale, soprattutto nell'area della cronicità.
- individuazione di classi omogenee: nell'ambito di tali classi (sovrapponibili dal punto di vista clinico per quanto riguarda i dati di sicurezza ed efficacia), le Commissioni Terapeutiche Locali sono chiamate a scegliere tra i diversi principi attivi elencati nel PTR e presenti in commercio almeno due o tre principi attivi sulla base dell'efficacia, delle indicazioni, del costo per DDD e della tollerabilità.
- monitoraggio dei farmaci innovativi (es. farmaci biologici) lì dove siano presenti farmaci che richiedono particolari precauzioni d'uso legate al particolare profilo di sicurezza o maneggevolezza, siano destinati a particolari fasce di pazienti o si tratti di farmaci ad alto costo, possono essere previste delle note limitative o l'attivazione di schede di richiesta motivata personalizzata o schede di monitoraggio.

I criteri di elaborazione del PTR e la prima stesura dello stesso, già elaborati dalla Segreteria di concerto con la Commissione Regionale del Farmaco a partire dal mese di luglio 2007, sono stati approvati ad ottobre 2007 (con DG8/111 del 24.10.2007). A partire da questa data il PTR è stato ulteriormente implementato ed aggiornato effettuando le variazioni proposte ed approvate di volta in volta dalla CRF, sino ad arrivare alla stesura approvata con DGR 503/2008.

Nella fattispecie la versione attuale del PTR, risulta composta da:

- ◆ Introduzione e criteri di riferimento;
- ◆ Abbreviazioni, acronimi e legenda PTR;
- ◆ PTR propriamente detto, comprendente:
- ◆ un elenco di farmaci suddiviso secondo la classificazione ATC (scelti sulla base delle evidenze scientifiche disponibili) unitamente a:

- note che indirizzino le Commissioni farmaceutiche aziendali ed i medici prescrittori nella scelta o nella prescrizione del principio attivo indicato;
- la necessità di eventuale Piano terapeutico secondo le disposizioni AIFA;
- la necessità di eventuale monitoraggio effettuato mediante schede nazionali e/o regionali;
- l'eventuale inserimento nel PHT (Prontuario della continuità ospedale-territorio);
- l'eventuale distribuzione diretta esclusiva;
- le note limitative e/o di farmacovigilanza pubblicate dall'AIFA a partire dal 2001;
- ◆ Appendici: elenco dei gruppi terapeutici per i quali le singole Commissioni Terapeutiche sono invitate a scegliere un numero più ristretto di principi attivi; calendario delle principali scadenze brevettali dal 2008 al 2010;
- ◆ Allegati: "Note preliminari per la definizione di indicazioni regionali all'impiego di farmaci antifettivi"; "Percorso diagnostico terapeutico delle infezioni fungine; DMARD's, altri DMARD's e BRM - Indicazioni e raccomandazioni di impiego";
- ◆ Modulistica: Scheda di monitoraggio regionale per glitazoni; Piano terapeutico regionale per insulina glargine e insulina detemir; Modulo di richiesta motivata regionale per farmaci antifettivi (meropenem, ertapenem, imipenem + cilastatina, vancomicina, teicoplanina, amfotericina B, voriconazolo, posaconazolo, caspofungin); Moduli per richieste di inserimento nel PTR di nuovo farmaco o di nuova indicazione terapeutica;

Il Prontuario Terapeutico insieme a tutti i documenti che ne costituiscono parte integrante sono stati inseriti nel sito: www.farmaci.abruzzo.it nella relativa sezione dedicata alla Commissione Regionale del Farmaco. Poiché il PTR è uno strumento dinamico dal portale www.farmaci.abruzzo.it è possibile scaricare la versione aggiornata del PTR. Inoltre per ognuna delle note di farmacovigilanza inserite nel PTR è stato inserito un collegamento ipertestuale che consente di accedere alla relativa sezione sul sito dell'AIFA.

Tra le attività svolte nell'arco del triennio 2007-2010 con il supporto della Segreteria Scientifica, si evidenziano:

◆ **Aggiornamento mensile del Prontuario Terapeutico**

A partire dalla prima versione approvata con D.G.R. 503/2008, sono stati approvati mediante Determinazioni Dirigenziali ben 10 aggiornamenti del Prontuario. L'ultima versione del PTR, aggiornata in data 18 maggio 2010, può essere scaricata dal sito www.farmaci.abruzzo.it alla sezione Commissione regionale del Farmaco-Prontuario Terapeutico Regionale-Normativa.

VERSIONE	PROVVEDIMENTO
Maggio 2008	<u>DGR 503 del 09.06.2008</u> con la quale la Giunta Regionale ha ratificato la versione del PTR aggiornato al mese di maggio 2008 comprensiva della <u>DG8/71 del 29.05.2008</u>
Ottobre 2008	DG8/131 del 2 ottobre 2008
Gennaio 2009	DG8/9 del 31 gennaio 2009
Marzo 2009	DG8/25 del 18 marzo 2009
Aprile 2009	DG8/55 del 27 aprile 2009
Maggio 2009	DG8/71 del 10 maggio 2009
Luglio 2009	DG8/102 del 27 luglio 2009

Ottobre 2009	DG8/162 del 22 ottobre 2009
Dicembre 2009	DG8/187 del 7 dicembre 2009
Febbraio 2010	DG8/23 del 25 febbraio 2010
Maggio 2010	DG8/51 del 20 maggio 2010

◆ **La redazione di prontuari in ambiti assistenziali critici (Prontuario RSA e Prontuario ADI)**

Il Prontuario Terapeutico per l'ADI è in corso di elaborazione mentre quello per le Residenze Sanitarie Assistenziali è stato approvato con DGR n.732 del 7 agosto 2008. Quest'ultimo è stato redatto da un apposito gruppo di lavoro nominato dalla Commissione Terapeutica Regionale. Strutturalmente il Prontuario terapeutico per le RSA è analogo a quello Regionale del quale rappresenta un estratto. In particolare è stata effettuata una selezione di quei principi attivi che rivestano particolare importanza nella gestione degli ospiti di tali strutture. Si tratta nella maggior parte dei casi per ovvie ragioni di tollerabilità e maneggevolezza di farmaci a valenza territoriale. I farmaci presenti sono stati suddivisi in tre categorie indicate da tre codici di contrassegno:

- 1) Cod. contrassegno 1: sono i farmaci che la RSA deve acquistare e rappresentano la dotazione farmaceutica minima di cui ogni RSA dovrebbe disporre.
- 2) Cod. contrassegno 2: sono i farmaci che la RSA può richiedere alla farmacia ospedaliera attraverso la stipula di particolari convenzioni. Sono essenzialmente farmaci iniettabili, farmaci ex Osp-2, Farmaci del PHT (Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio)
- 3) Cod. contrassegno 3: sono i farmaci stupefacenti di cui alle Tab II sez. A, B e C.

◆ **L'elaborazione di indicazioni e raccomandazioni d'impiego per alcune categorie di farmaci**

Sono stati elaborati i seguenti documenti: "Percorso diagnostico-terapeutico delle infezioni fungine"; "Indicazioni regionali per l'impiego di farmaci antifungini"; "Indirizzi clinici operativi per la diagnosi e il trattamento di bambini ed adolescenti affetti dal Disturbo da Deficit dell'Attenzione ed Iperattività".

◆ **L'elaborazione di schede di valutazione per i nuovi farmaci, propedeutiche all'inserimento in Prontuario degli stessi.**

La Segreteria Scientifica, sulla base delle richieste di inserimento di nuovi principi attivi effettuate da parte della stessa Commissione, delle Commissioni Terapeutiche Locali, delle singole Unità Operative, Società Scientifiche o Aziende Farmaceutiche (i principi attivi inseriti nel PHT o Ospedalieri vengono valutati d'ufficio per l'inserimento), provvede a reperire tutta la documentazione scientifica a supporto effettuando a tal scopo una ricerca bibliografica. Le informazioni sono reperite utilizzando le principali fonti di informazioni sui farmaci e banche dati. La ricerca bibliografica effettuata e la valutazione dei dati di letteratura revisionati portano alla stesura di una scheda valutativa o di Health Technology Assessment, propedeutica all'inserimento nel PTR dei nuovi principi attivi.

Quest'ultima è costituita da diverse parti ed in particolare:

- una parte descrittiva nella quale è riportata la denominazione comune del principio attivo, il codice ATC, le confezioni disponibili sul mercato con i rispettivi nomi commerciali e i costi, la fascia di rimborsabilità, l'indicazione per la quale è stato

- richiesto l'inserimento, le alte indicazioni autorizzate, la posologia, eventuali note limitative AIFA;
- una parte monografica nella quale sono riportate informazioni sulla farmacologia e farmacocinetica del farmaco in esame; un breve quadro descrittivo sulla patologia da trattare e sui trattamenti già disponibili; una disamina degli studi clinici effettuati (registrativi e post registrativi); informazioni sulla sicurezza e tollerabilità del trattamento (reazioni avverse intercorse durante gli studi clinici, eventuali studi clinici di fase IV o osservazionali, alert di farmacovigilanza); la bibliografia;
 - analisi dei costi ed eventualmente delle indicazioni autorizzate: il costo del trattamento in esame (misurato per giorno di terapia oppure per ciclo o per una durata più lunga a seconda dei casi) è messo a confronto con altri trattamenti che presentano efficacia e sicurezza confrontabili;
 - valutazione complessiva nella quale si effettua un quadro riepilogativo evidenziando quali possono essere i limiti degli studi clinici e altre informazioni aggiuntive sui trattamenti.

In particolare nel biennio 2008-2009 sono state prodotte ben 33 schede valutative. Quelle relative al 2009 sono riportate nell'**allegato 2**.

Conclusioni

L'esigenza di istituire nella nostra Regione una Commissione Regionale del Farmaco nasce dalla consapevolezza che le priorità e gli obiettivi economico-finanziari - che prevedono la predisposizione di un articolato piano di intervento sulle politiche regionali del farmaco - non possano essere concepite ed affrontate in modo disgiunto dalla implementazione di apposite linee guida terapeutiche predisposte sulla base delle valutazioni epidemiologiche e della E.B.M. (medicina basata sulle prove di efficacia). Su tale base la Commissione Regionale del Farmaco ha cercato di assumere nel corso del triennio funzioni di indirizzo a supporto di una corretta politica regionale del farmaco, inteso nella sua più ampia accezione, dotando la Regione Abruzzo, nel lungo periodo, di un supporto logistico-tecnico per un'efficiente gestione farmaceutica/farmacologica.

L'attività svolta nel triennio può considerarsi più che soddisfacente: in particolare è stato creato un team multidisciplinare che lavorando nell'ambito di sottocommissioni ha offerto l'opportunità di interrogarsi non solo sui dati di consumo e di spesa ma anche sui problemi reali della popolazione assistita.

L'attività della Commissione infatti non si è limitata alla stesura del PTR, in quanto esso stesso è diventato il punto di partenza per ridefinire un percorso più ampio dei contesti di cura. In particolare il lavoro svolto e la relativa documentazione, hanno messo in luce le così dette aree grigie, di incertezza, di impraticabilità della "medicina delle evidenze e delle linee-guida", identificato i bisogni di sperimentazione e mostrato modalità concrete mediante le quali gestire l'incertezza per rispettare i diritti dei pazienti (le motivazioni e i criteri espliciti di uso di farmaci "off-label"). Tale attività è risultata evidente soprattutto nell'ambito dell'Oncologia, delle Malattie Infettive e dalla Pediatria.

LA SEGRETERIA SCIENTIFICA

(CIIM)

IL PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE

(dr. ssa Stefania Melena)

ALLEGATO 1

COMPONENTE	QUALIFICA	DESIGNAZIONE	QUALIFICA	STRUTTURA	NOTE
Sandro Angeloni	pediatra di libera scelta	Società Italiana Pediatra	Presidente Regionale	pediatra di libera scelta	in carica
Maurizio Belfiglio	medico oncologo	Direzione Sanità	Responsabile Unità Epidemiologia Clinica dei Tumori	consorzio Mario Negri Sud	in carica
Enrico Bruno	farmacista	Nomina Assessorile	Compenente UTIFAR	Farmacista Titolare	in carica
Francesco Caciagli	farmacologo	Università di Chieti	Professore Ordinario	Università di Chieti	in carica
Marco Carmignani	farmacologo	Università dell'Aquila	Direttore Scuola di Specializzazione in Farmacologia	Università dell'Aquila	in carica
Alberto Costantini	farmacista	Nomina Assessorile	Direttore Farmacia Ospedaliera P.O. Giulianova	ASL Teramo	in carica
Francesco D'Atri	medico	Direzione Sanità	Dirigente Servizio Osservatorio Epidemiologico	Direzione Sanità	dimissionario
Nicolantonio Di Cicco	farmacista	Società Italiana Farmacia Ospedaliera	Direttore Farmacia Ospedaliera P.O.Chieti	ASL Chieti	in carica
Claudio Ferri	clinico universitario	Università dell'Aquila	Direttore Dip. Med. Int. E san. Pubblica	Università dell'Aquila	in carica
Carlo Fedele Marulli	medico di medicina generale	Società Italiana di Medicina Generale	Presidente Regionale	medico di medicina generale	in carica
Stefania Melena (Presidente)	farmacista	Direzione Sanità	Dirigente Servizio Assistenza Farmaceutica	Direzione Politiche della Salute	in carica
Angelo Menna	statistico	Agenzia Sanitaria Regionale	Referente area farmaceutica	Agenzia Sanitaria Regionale	dimissionario
Andrea Mezzetti	clinico universitario	Università di Chieti	Professore Ordinario	Università di Chieti	in carica
Barbara Morganti (Segreteria Amministrativa)	amministrativo	Direzione Sanità	Responsabile Ufficio Farmacie Convenzionate- servizio Assistenza Farmaceutica	Direzione Sanità	in carica
Antonio Orsini	farmacista	Direzione Sanità	Responsabile Regionale di Farmacovigilanza	ASL Teramo	in carica
Giuliano Pandoli	medico oncologo	Associazione Italiana Oncologia Medica	Coordinatore Regionale	ASL Pescara	in carica
Giustino Parruti	medico infettivologo	Nomina Assessorile	Direttore Malattie Infettive P.O. Pescara	ASL Pescara	in carica
Gianni Tognoni	medico epidemiologo	Direzione Sanità	Direttore Consorzio Mario Negri Sud	Direttore Consorzio Mario Negri Sud	in carica

ALLEGATO 2

Principio attivo	Nome commerciale	Indicazioni Registrate	Riassunto
Tetrabenazina	Xenazina	Disordini del movimento associati a Corea di Huntington. Xenazina 25 mg è indicato anche nel trattamento della discinesia tardiva da moderata a severa invalidante e/o socialmente imbarazzante. Tale condizione deve permanere anche dopo sospensione di una terapia con antipsicotici, oppure nei casi in cui non c'è possibilità di interrompere il trattamento antipsicotico; indicato anche in casi in cui la discinesia persiste nonostante riduzione del dosaggio dell'antipsicotico o sostituzione con antipsicotici atipici.	La corea legata alla malattia di Huntington e la discinesia tardiva sono due patologie a diversa eziologia, entrambe potenzialmente disabilitanti e sostanzialmente orfane dal punto di vista terapeutico. Gli studi a supporto dell'efficacia del farmaco nelle due patologie sono limitati, per lo più non controllati ed hanno incluso pazienti affetti da disordini del movimento di varia natura. In questi studi, i pazienti trattati con tetrabenazina hanno mostrato sostanziali miglioramenti perduranti nel tempo, ma i risultati sono gravati da numerosi bias metodologici, quali l'assenza del cieco, la mancanza di un controllo e l'utilizzo di scale non validate. Benché le evidenze disponibili siano limitate, tetrabenazina sembra poter essere di utilità come terapia in pazienti affetti da malattia di Huntington o discinesia tardiva in cui non siano disponibili altre alternative terapeutiche.
Bridion	Sugammadex	Inversione del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio o vecuronio. Per la popolazione pediatrica: sugammadex è raccomandato solo per l'inversione di routine del blocco indotto da rocuronio in bambini e adolescenti.	Sugammadex è risultato più efficace della neostigmina nel ridurre il tempo necessario per il recupero dopo rilassamento muscolare da moderato a profondo ottenuto con rocuronio o vecuronio.
Kuvan	Sapropterina	Kuvan è indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici al di sopra dei 4 anni di età affetti da fenilchetonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento. Kuvan è anche indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici con carenza di tetraidrobiopterina (BH4) che hanno mostrato una risposta al trattamento.	Il Kuvan è stato inserito nel Registro Nazionale Farmaci Orfani. Il Registro contiene dati sulla diagnosi e sul follow up dei pazienti trattati con i farmaci orfani autorizzati a livello centralizzato dall'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali (EMA) e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Il Registro Nazionale Farmaci Orfani, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, predispone le schede di rilevazione per ogni patologia rara e relativi farmaci, raccoglie, verifica e analizza i dati inviati dai Centri regionali autorizzati all'erogazione dei farmaci. Tale registro si prefigge di avere una copertura totale del territorio nazionale ovvero di riferirsi a tutti Centri in Italia abilitati all'erogazione e alla prescrizione dei farmaci orfani.
Inovelon	Rufinamide	Inovelon è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut, in pazienti di età pari o superiore a 4 anni	Dall'EPARS EMA si evidenzia come per la SLG non ci sia attualmente una terapia soddisfacente anche perché i drop-attack frequentemente non rispondono agli anticonvulsivi standard, in particolare carbamazepina, fenitoina e barbiturici. Poiché le terapie esistenti per i pazienti con SLG possiedono un'efficacia limitata e seri problemi di sicurezza (aplasia ed epatie per il felbamato, reazioni cutanee severe per la lamotrigina e disordini mentali con il topiramato), la capacità della rufinamide di ridurre la frequenza delle crisi totali e tonico-atoniche combinate al suo profilo di tollerabilità la rendono un'importata aggiunta all'armamentario disponibile per la SLG.
Icatibant	Firazyr	Firazyr è indicato per la terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) negli adulti (con carenza di inibitore esterasi C1).	I dati relativi all'efficacia sono stati ottenuti da un iniziale studio di fase II in aperto e da due studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati e multicentrici, di identico disegno (uno con acido tranexamico orale come farmaco di confronto - Studio JE049-2102 (FAST-2) - ed uno con un controllo placebo - Studio JE049#2103 (FAST-1)). In conclusione icatibant si è dimostrato efficace nel trattare gli attacchi acuti nell'angioedema ereditario. Un ruolo terapeutico per icatibant è stato proposto anche in diverse altre condizioni umane incluse angioedema indotto da farmaci, malattie respiratorie, danno termico, ascite refrattaria in pazienti con cirrosi epatica, e pancreatite acuta (Cruden NL, Newby DE. Expert Opin Pharmacother. 2008 Sep;9(13):2383-90).
Ovitrelle	Coriogonadotropina	è indicato nel trattamento di: 1) Donne sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF); per indurre la maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare. 2) Donne anovulatorie o oligo-ovulatorie: per indurre l'ovulazione e la luteinizzazione in pazienti anovulatorie o oligo-ovulatorie dopo la stimolazione della crescita follicolare.	Ovitrelle è un medicinale a base di coriogonadotropina alfa, prodotto con tecniche da DNA ricombinante. Condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'hCG urinario. La gonadotropina corionica si lega, sulle cellule ovariche della teca (e della granulosa) ad un recettore transmembranario che condivide con l'ormone luteinizzante: il recettore LH/CG. In studi clinici comparativi la somministrazione di una dose di 250 microgrammi di Ovitrelle risultava egualmente efficace di 5.000 UI e 10.000 UI di hCG urinario nell'indurre la maturazione follicolare finale e la luteinizzazione precoce nel corso di tecniche di riproduzione assistita, e parimenti efficace a 5.000 UI di hCG urinario nell'induzione dell'ovulazione.

Principio attivo	Nome commerciale	Indicazioni Registrate	Riassunto
Intelence	Etravirina	INTELENCE, in associazione a un Inibitore della Proteasi potenziato e ad altri antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali.	Etravirina rappresenta l'unico farmaco della categoria degli NNRTI utilizzabile in soggetti multiresistenti. Si tratta di un farmaco che si potrebbe porre, seppure con un diverso meccanismo di azione, come una potenziale alternativa ad altri farmaci autorizzati nel trattamento dei pazienti fortemente protrattati come raltegravir, maraviroc ed enfuvirtide. Rispetto a questi ultimi presenta un costo di trattamento inferiore. Il rapporto rischio-beneficio risulta favorevole con eventi avversi limitati al rash che necessita di monitoraggio; il farmaco non presenta elevati rischi di tossicità epatica o neurologica come altri farmaci della sua categoria.
Rotigotina	Neupro	Neupro è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa inconsistente e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni "on/off"). <u>Sindrome delle gambe senza riposo</u> . Neupro è anche indicato per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave negli adulti. Ad oggi, tuttavia, questa indicazione è registrata dall'EMA ma non ancora registrata in Italia; si è pertanto in attesa di pubblicazione in G.U.	Studi controllati e randomizzati, condotti in doppio cieco, hanno dimostrato che rotigotina è sostanzialmente non inferiore ad altri dopaminoagonisti non ergolinici (ropinirolo e pramipexolo) nel ridurre la sintomatologia, con un profilo di tollerabilità sovrapponibile ai farmaci di confronto, escludendo le potenziali reazioni nel sito di applicazione. Il cerotto transdermico di Neupro rappresenta una soluzione terapeutica innovativa per i pazienti con malattia di Parkinson,
Xarelto	Rivaroxaban	Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.	Gli studi clinici sul Rivaroxaban hanno dimostrato che il nuovo farmaco non è inferiore all'enoxaparina nella gestione della profilassi antitrombotica, che dopo interventi ortopedici maggiori, viene consigliata per circa 1 mese o comunque finché il paziente deambula. La possibilità di disporre di un farmaco somministrabile per via orale e che non necessita di monitoraggio potrebbe aumentare la compliance del paziente. Da ricordare però che al contrario delle eparine non esistono antidoti ai nuovi farmaci anticoagulanti orali. Nell'editoriale6 di accompagnamento dello studio Record 2 viene anche suggerito che per avere maggiori certezze sulla sicurezza epatica del farmaco è indispensabile fare ulteriori studi di post-marketing (da non dimenticare che lo Ximelagratan un inibitore del fattore X è stato ritirato dal commercio per la potenziale tossicità ematica), rimangono inoltre ancora dubbi sulla tossicità renale.
Intelence	Etravirina	INTELENCE, in associazione a un Inibitore della Proteasi potenziato e ad altri antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali	Etravirina appartiene alla classe degli NNRTI del virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1). Il farmaco è registrato in associazione ad un IP potenziato e ad altri antiretrovirali, in pazienti adulti precedentemente trattati con altri antiretrovirali. La dose raccomandata è di 200 mg (due compresse da 100 mg) assunte per via orale due volte al giorno (b.i.d.), dopo un pasto.
Tyverb	Lapatinib	Tyverb, in associazione con capecitabina, è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'ErbB2 (HER2). La malattia deve essere in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antraciline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.	Per consentirne l'applicazione pratica a livello locale e permettere l'individuazione dei responders, Lapatinib è inserito in un programma di monitoraggio intensivo attraverso la messa in rete del Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM). Il clinico avrà il compito di valutare il beneficio clinico o l'eventuale stato di progressione della malattia e riportarlo nel sistema predisposto da AIFA (Payment By Performance); la ditta rimborserà il costo del farmaco utilizzato nelle pazienti che alla 12a settimana risultassero in progressione.
Zemplar cps	Paracalcitriolo os	Zemplar è indicato per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con - insufficienza renale cronica (negli stadi 3 e 4) e in pazienti con - insufficienza renale cronica allo stadio terminale (stadio 5) sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.	L'efficacia e la sicurezza di paracalcitriolo iniettabile per la prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica in stadio 5 è ben dimostrata. Il ruolo del Paracalcitriolo orale, in corso di IRC non in dialisi (stadio predialitico), trova la sua giustificazione in quanto, rispetto al Calcitriolo ed agli altri analoghi, si accompagna a minor attivazione dei VDR intestinali con minor numero di episodi di ipercalcemia ed iperfosforemia documentata. Gli RCT pubblicati ed attualmente disponibili sono poco numerosi

Principio attivo	Nome commerciale	Indicazioni Registrate	Riassunto
Zeldox	Ziprasidone	Trattamento della schizofrenia; per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associata al disturbo bipolare (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stata stabilita). I medici prescrittori devono tenere conto che ziprasidone può prolungare l'intervallo Q-T.	Lo Ziprasidone è un antagonista della serotonina e della dopamina, che agisce sui sintomi positivi, negativi e depressivi associati alla schizofrenia. Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia dello Ziprasidone. Dopo trattamento con Ziprasidone sono stati osservati miglioramenti nelle varie scale. Non esistono, ad oggi, studi comparativi "testa a testa" tra gli antipsicotici atipici nel trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare. Da un confronto indiretto sulla base dei dati di una metanalisi di 12 RCT verso placebo in monoterapia e di 6 RCT come terapia aggiuntiva su un totale di 4.304 pazienti, non emergono differenze sostanziali tra i vari atipici sia per quanto riguarda il trattamento singolo che quello addizionale. La rimborsabilità di Zeldox è stata affrontata a più riprese in CTS (AIFA), con parere discordante
Duratocin	Carbetocina	Prevenzione dell'atonia uterina in seguito al parto mediante taglio cesareo sotto anestesia epidurale o spinale.	La carbetocina è un analogo sintetico dell'ossitocina che negli studi clinici ha mostrato un'efficacia comparabile a quella dell'ossitocina nella prevenzione dell'EPP. Anche il profilo degli effetti indesiderati risulta sovrapponibile. I vantaggi dell'impiego di carbetocina rispetto ad ossitocina consistono nella durata d'azione significativamente più lunga e nella possibilità di utilizzarlo in singola somministrazione, in bolo ev, senza praticare un'infusione continua. D'altro canto la somministrazione in bolo ev di carbetocina rispetto all'infusione ev lenta di ossitocina potrebbe portare a un aumento del rischio di effetti avversi, soprattutto a carico del nascituro, addirittura superiori al vantaggio in termini di maneggevolezza d'uso. I costi sono circa 20 volte superiori ad ossitocina.
Doribax	Doripenem	Trattamento delle seguenti infezioni in pazienti adulti: - Polmonite nosocomiale (compresa la polmonite indotta da ventilazione); - Infezioni complicate intra-addominali; - Infezioni complicate delle vie urinarie	Il doripenem è un nuovo antibatterico appartenente alla classe dei carbapenemi, il suo spettro di attività antibatterica, inclusi "microorganismi problematici" come batteri gram negativi produttori beta-lattamasi e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , risulta però essere più ampio rispetto a quello degli altri carbapenemi. Gli studi mostrano la non-inferiorità del doripenem nei pazienti arruolati negli studi clinici rispetto: alla levofloxacina nel trattamento delle infezioni complicate delle vie urinarie; al meropenem nel trattamento delle infezioni complicate intra-addominali; a piperacillina/tazobactam e imipenem nel trattamento polmonite nosocomiale. L'uso del doripenem non limitato (Unrestricted use) potrebbe determinare l'insorgenza di resistenze in particolari microorganismi patogeni per cui le attuali terapie alternative sono limitate.
Mycamine	Micafugin	Mycamine è indicata per: Adulti, adolescenti < o uguale 16 anni di età e anziani: Trattamento della candidosi invasiva. Trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa. 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/μl) per 10 o più giorni. Bambini (inclusi neonati) e adolescenti < 16 anni di età: 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/μl) per 10 o più giorni.	Secondo il CHMP, non sono stati identificati fenomeni di cross-resistenza con altre classi di antifungini e non ci si aspetta un rapido sviluppo di resistenze a specifici ceppi fungini. I pazienti che hanno ricevuto il micafugin per la profilassi delle infezioni fungine invasive hanno mostrato un minor rischio di sviluppare infezione fungina dovuta a funghi azolo-resistenti (inclusi <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>). È importante ricordare che al micafugin è stato associato un potenziale rischio di sviluppare tumori epatocellulari e di influenzare la fertilità maschile (osservato su animali) e per questo dovrebbe essere sospeso in presenza di persistenti e significativi aumenti degli indici di citolisi epatica.
Talidomide Celgene	Talidomide	Thalidomide Celgene, in associazione a melfalan e prednisone, è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età ≥65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate.	Talidomide rappresenta oggi la prima linea del trattamento del mieloma multiplo nelle linee guida in associazione a melfalan/prednisone. Fino all'entrata in commercio del farmaco, questo veniva importato dall'estero o prodotto come galenico (seguendo specifici protocolli osservazionali). Si sottolinea, che rispetto al prodotto fino ad oggi utilizzato, il farmaco registrato costa circa 6 volte di più, conseguentemente l'impatto economico della terapia con talidomide per l'indicazione I linea, che non rientra più nei protocolli osservazionali, è destinato ad aumentare. Risultano quindi assolutamente prioritari l'attenta valutazione dei pazienti da porre in trattamento e il rispetto delle indicazioni date al fine di non dar luogo ad utilizzi non approvati.

Principio attivo	Nome commerciale	Indicazioni Registrate	Riassunto
Velmetia; Janumet; Efficib	Sitagliptin/metformina	Per i pazienti con diabete mellito di tipo 2: - è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina. - è anche indicato in associazione con una sulfonilurea (es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea.	Le associazioni precostituite disponibili oggi sul mercato sono in grado di migliorare il controllo glicemico a breve termine ma nessuna è in grado di arrestare il progressivo declino della funzione delle beta-cellule, responsabile del deterioramento del controllo glicemico a lungo termine. Inoltre tali terapie possono essere associate alla comparsa di effetti collaterali che ne limitano l'impiego, quali ipoglicemia, aumento di peso, fratture ed edemi. Il principale vantaggio dell'impiego dell'associazione precostituita rispetto all'associazione estemporanea sta nel fatto che la prima migliora l'aderenza del paziente alla terapia e questo si traduce in un migliorato controllo della patologia.
Volibris	Ambrisentan	Volibris è indicato per il trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa (PAH) classificata in base alla classificazione funzionale dell'OMS in classe II e III, per migliorare la capacità di esercizio. La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con PAH idiopatica (IPAH) e nella PAH associata a malattia del tessuto connettivo.	Attualmente i trattamenti disponibili per l'IAP di classe I-II includono solamente i calcio-antagonisti, anticoagulanti, diuretici e ossigeno. Negli ultimi anni per il trattamento dell'IAP di classe III sono invece stati approvati diversi medicinali orfani quali : due farmaci orali antagonisti dell'endotelina (bosentan e sitaxetan), una prostaciclina per via endovenosa (epoprostenolo) una prostaciclina inalatoria (Iloprost), una sottocutanea (teprostini) e un inibitore della fosfodiesterasi (sildenafil). L'Ambrisentan è l'unico farmaco con somministrazione orale ad avere ottenuto l'indicazione per l'IAP di classe II. Nella discussione scientifica riportata nell'EPAR si evidenzia il fatto che comunque il farmaco sia stato studiato solo verso placebo anche se erano già presenti farmaci approvati per l'IAP di classe III con i quali si sarebbe potuto confrontare.
Rasilez	Aliskiren	Trattamento dell'ipertensione essenziale.	Gli studi clinici a disposizione indicano che aliskiren è efficace in monoterapia oppure in combinazione con altri trattamenti nei pazienti con ipertensione da mite a moderata. In generale l'efficacia è confrontabile con altri trattamenti antipertensivi. Il principale limite degli studi è dato dagli endpoint: lo studio valuta infatti l'efficacia in termini di riduzione della pressione rispetto al basale, questo parametro è universalmente riconosciuto come end-point surrogato. In nessuno degli studi viene invece valutata la mortalità e morbilità cardiovascolare o gli effetti del farmaco sul danno d'organo. L'EMA stessa nelle linee guida per la conduzione degli studi sui farmaci antipertensivi asserisce che anche se viene valutato l'effetto antipertensivo di un trattamento, sarebbe comunque opportuno sviluppare studi di outcome allo scopo di valutare gli effetti del farmaco antipertensivo sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.
Pradaxa	Dabigatran	Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.	Nei due studi clinici, effettuati per valutare l'efficacia del farmaco nella terapia sostitutiva dell'anca e del ginocchio, dabigatran si è dimostrato <u>non inferiore</u> ad enoxaparina nella riduzione degli eventi tromboembolici e nella mortalità per tutte le cause. I due farmaci, inoltre, sembrano avere lo stesso profilo di sicurezza per quanto riguarda gli episodi emorragici maggiori. Il vantaggio principale del dabigatran rispetto ai trattamenti standard (EBPM e fondaparinux) è sicuramente la somministrazione orale che consente di aumentare la compliance e ridurre le complicanze tromboemboliche. Dieci giorni di terapia (terapia sostitutiva del ginocchio) con dabigatran costano circa 37,98 euro, mentre 28-35 giorni di terapia (terapia sostitutiva dell'anca) presentano un costo compreso tra 109,95 e 137,93 euro.
Retacrit	Epoetina zeta	nei pazienti adulti, pediatrici e adolescenti sottoposti a emodialisi, per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (malattia renale); nei pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale, per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (malattia renale); nei pazienti adulti in caso di chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno (tumore del sistema linfatico) o mieloma multiplo (tumore del midollo osseo) per il trattamento dell'anemia e la riduzione della necessità di sottoporsi a trasfusioni di sangue, se il medico stabilisce l'esistenza di un rischio elevato di bisogno di trasfusioni; nei pazienti con anemia moderata candidati a interventi chirurgici per la donazione di sangue prima dell'intervento, in modo che possano ricevere il proprio sangue durante o dopo l'intervento (predonazione autologa).	L'epoetina zeta è un biosimilare dell'epoetina alfa, ed è uno dei primi biosimilari ad aver ottenuto l'autorizzazione. Un biosimilare è un farmaco simile al medicinale biotecnologico che è già in commercio e a cui è già scaduto il brevetto; a differenza del generico, che è la copia esatta del farmaco originale (originator), il biosimilare può presentare differenze strutturali, che portano a variazioni significative di farmacocinetica, di farmacodinamica e di stabilità, oltre che di immunogenicità, rispetto al prodotto di riferimento.

Principio attivo	Nome commerciale	Indicazioni Registrate	Riassunto
Vectibix	Panitumomab	Vectibix è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene <i>KRAS</i> (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (<i>wild-type</i>).	Il farmaco è stato approvato per i soggetti che presentano il gene <i>KRAS</i> wild-type, lo studio clinico registrativo però non lo prevedeva come criterio d'inclusione. È stata eseguita retrospettivamente un'analisi per sottogruppi2 dal quale è emerso che nei pazienti con gene <i>KRAS</i> wild-type il tasso di risposta al trattamento è del 17% con un PFS mediano di 12,3 settimane per gruppo panitumomab WT <i>KRAS</i> e 7,3 settimane per gruppo BSC.
Tandemact	Pioglitazone/ Glimepiride	Tandemact è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, che mostrano intolleranza a metformina o per i quali metformina è controindicata e che sono già trattati con una combinazione di pioglitazone e glimepiride.	L'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità Tandemact per la specifica indicazione riportata in scheda tecnica non si basa su studi che hanno valutato specificamente l'efficacia del pioglitazone in aggiunta a glimepiride nel controllo del DM2. La ditta ha infatti presentato i dati ottenuti in precedenti studi e ricavati dalla letteratura pubblicata. Questi tre studi hanno quindi fornito delle evidenze di un miglioramento clinicamente significativo nel controllo glicemico con l'aggiunta di pioglitazone 15-45 mg a sulfanilurea in una popolazione di diabetici di tipo 2.
Yondelis	Trabectedina	È indicato nel trattamento dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati dell'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma.	L'efficacia e la sicurezza della trabectedina si basano su uno studio randomizzato di fase II in 266 pazienti con liposarcoma o leiomiomasarcoma localmente avanzato o metastatico, la cui patologia è progredita o recidivata dopo trattamento con almeno antracicline e ifosfamide. La sopravvivenza globale mediana nel gruppo 1 è stata di 13,9 mesi e il 60,2% dei pazienti era vivo a 1 anno. Ulteriori dati sull'efficacia sono disponibili da 3 studi di fase II a braccio singolo con popolazioni simili trattate con il medesimo regime. Questi studi hanno valutato un totale di 100 pazienti con lipo e leiomiomasarcoma e 83 pazienti con altri tipi di sarcoma. Questo medicinale è stato autorizzato in "Circostanze eccezionali" a causa della rarità della patologia. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione.
Eucreas	Vidagliptin/Metformina	Eucreas è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la somministrazione delle dosi massime tollerate della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate.	Le associazioni precostituite disponibili oggi sul mercato sono in grado di migliorare il controllo glicemico a breve termine ma nessuna è in grado di arrestare il progressivo declino della funzione delle beta-cellule, responsabile del deterioramento del controllo glicemico a lungo termine. Inoltre tali terapie possono essere associate alla comparsa di effetti collaterali che ne limitano l'impiego, quali ipoglicemia, aumento di peso, fratture ed edemi.