

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2352 del 29 dicembre 2011

**Temporanea erogabilità del farmaco Bevacizumab a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) negli ospedali della regione per il trattamento dei casi di degenerazione maculare senile.**

*[Sanità e igiene pubblica]*

**(La parte di testo racchiusa fra parentesi quadre, che si riporta per completezza di informazione, non compare nel Bur cartaceo, ndr) [**

Note per la trasparenza:

Il presente provvedimento consente la temporanea erogabilità - a carico del SSR - del farmaco Bevacizumab in tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate della Regione, per il trattamento della degenerazione maculare senile.

L'Assessore - Luca Coletto - riferisce:

A decorrere dall'anno 2008, la spesa farmaceutica ospedaliera così come rilevata dai modelli CE (Modelli di rilevazione del conto economico e dello stato patrimoniale delle Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico come previsti dal Decreto del Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze del 31.12.2007 e s.m.i.), al netto della distribuzione diretta, non può superare la misura percentuale del 2,4% di tutto il finanziamento cui concorre ordinariamente lo Stato, inclusi gli obiettivi di piano e le risorse vincolate di spettanza regionale e al netto delle somme erogate per il finanziamento di attività non rendicontate dalle Aziende Sanitarie, così come stabilito dal decreto legge 1° ottobre 2007 n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222. L'eventuale sfioramento di detto valore deve essere recuperato interamente a carico della Regione attraverso misure di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera o di voci equivalenti della spesa ospedaliera non farmaceutica o di altre voci del Servizio Sanitario Regionale o con misure di copertura a carico di altre voci del bilancio regionale. Non è tenuta al ripiano la Regione che abbia fatto registrare un equilibrio economico complessivo.

L'intesa Stato Regioni in materia sanitaria per il triennio 2010-2012, sancita nella riunione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 3 dicembre 2009 (cd. Patto per la Salute) - definita per garantire il rispetto degli obblighi comunitari e la realizzazione degli obiettivi di finanza pubblica per il triennio 2010 - 2012 - all'art. 1, comma 1, stabilisce che le Regioni debbano assicurare l'equilibrio economico-finanziario della gestione sanitaria in condizioni di efficienza ed appropriatezza.

La degenerazione maculare senile (AMD) è una delle principali cause di perdita della capacità visiva nell'anziano e si manifesta nella forma "secca" (o non essudativa) e in quella "umida" (o essudativa o neovascolare).

Il trattamento dell'AMD essudativa si basa soprattutto sull'uso dei farmaci inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGF) proteina responsabile della neovascolarizzazione coroidale, principale causa della patologia.

Negli ultimi anni sono entrati in commercio due nuovi farmaci per il trattamento della patologia angiogenetica retinica: Ranibizumab e Pegaptanib, per l'indicazione "trattamento della degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età (AMD)".

Prima dell'inserimento di questi due medicinali nell'elenco dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), un'ulteriore possibilità terapeutica, per i pazienti affetti da AMD neovascolare, era offerta da un altro anticorpo monoclonale, il Bevacizumab, che risulta autorizzato al commercio in Italia solo per uso antineoplastico, ma che era stato precedentemente inserito nell'elenco di cui alla Legge 648 del 23.12.1996 (che individua i medicinali - inseriti in un apposito elenco predisposto ed aggiornato periodicamente dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - che possono essere prescritti ed erogati a carico del SSN per indicazioni non ancora autorizzate in Italia - "off label" - ) con determinazione AIFA del 23 maggio 2007.

Successivamente con Determinazione AIFA del 04/03/2009 (GU 16/03/2009 n. 62) l'inserimento nell'elenco era stato così modificato "trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età, trattamento del glaucoma neovascolare, trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con Bevacizumab" e con ulteriore successiva Determinazione AIFA del 28/10/2010 (GU 17/11/2010 n. 269) il medicinale è rimasto inserito nell'elenco della l. 648 per le seguenti

indicazioni "Trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età; trattamento del glaucoma neovascolare".

La spesa nella Regione del Veneto per Ranibizumab e Pegaptanib, rilevata dai flussi regionali esistenti, è stata di € 2.446.000 per l'anno 2010 con una proiezione di spesa di € 2.913.000 per l'anno 2011 (proiezione calcolata sulla base dei dati al 30 settembre 2011), con un netto trend in crescita del +19% rispetto al 2010.

Tale spesa non tiene peraltro conto dei consumi delle strutture private accreditate che non sono tracciati nei flussi farmaceutici regionali.

Consentire l'utilizzo di Bevacizumab per questa indicazione comporterebbe notevoli risparmi per il SSR in quanto tale farmaco allestito dalle farmacie ospedaliere costa € 15 a fiala, IVA esclusa, mentre Ranibizumab e Pegaptanib costano rispettivamente € 992,75 e € 680 a fiala, IVA esclusa.

Tenuto conto che nei primi nove mesi del 2011 sono state utilizzate negli ospedali pubblici della Regione 1598 fiale di Ranibizumab e 126 fiale di Pegaptanib, ipotizzando una conversione consistente dell'utilizzo di Ranibizumab e Pegaptanib verso Bevacizumab, si può stimare un risparmio annuale non inferiore a 2 milioni di euro. Risparmi ulteriori sono ottenibili passando all'uso di Bevacizumab anche nelle strutture private accreditate.

A supporto dell'utilizzo del farmaco Bevacizumab nell'AMD sono state prodotte numerose prove di efficacia:

- Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi non controllati, case-series e studi controllati di piccole dimensioni che concordano nell'indicare un miglioramento dell'acuità visiva con l'uso di Bevacizumab nel trattamento dell'AMD (Fong 2010; Tufail 2010; Chakravarthy 2010).
- Allo scopo di confrontare efficacia e tollerabilità di Ranibizumab e Bevacizumab, sono stati attivati due importanti studi controllati randomizzati di fase III presso altrettanti Istituti Nazionali di ricerca (Studio CATT promosso dal National Eye Institute, NIH - USA e IVAN promosso dall'UK National Institute for Health Research, NIHR).
- Il 28 aprile 2011 sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati ad un anno dello studio CATT di confronto tra Bevacizumab (Avastin<sub>®</sub>) e Ranibizumab (Lucentis<sub>®</sub>) nel trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare (The CATT Research Group, NEJM 2011; 364 (20): 1897 - 1908). Il CATT è il primo studio prospettico randomizzato in grado di fornire dati di confronto tra i due farmaci più utilizzati nel trattamento dell'AMD neovascolare. Il CATT è uno studio multicentrico, indipendente, sponsorizzato dal National Eye Institute del National Institute for Health degli USA, che ha arruolato 1208 pazienti con un protocollo metodologicamente corretto e ha dimostrato che l'acuità visiva dopo un anno di trattamento è equivalente per entrambi i farmaci.
- Sulla base di questi risultati, la SOI (Società Oftalmologica Italiana) il 25.6.2011 ha rilasciato un importante comunicato in cui sostiene tra l'altro che:
  - ◆ Il Bevacizumab, è stato il primo anti-VEGF usato per iniezione intravitreale e, ancora oggi, è certamente il più usato, non solo per il trattamento dell'AMD ma anche per moltissime altre patologie della retina e per il glaucoma neovascolare, e che l'assenza di differenze statisticamente significative sugli eventi avversi tra Bevacizumab e Ranibizumab rafforza la sicurezza sul piano sistemico di Bevacizumab (Avastin).
  - ◆ Al momento, nonostante i risultati del CATT, in osservanza alla normativa vigente, Bevacizumab rimane un farmaco "off-label" e non può essere rimborsato dal SSN per il trattamento dell'AMD neovascolare.
  - ◆ Con il costo del trattamento per un anno con Ranibizumab (Lucentis<sub>®</sub>) di un solo occhio, si possono trattare con pari efficacia e con pari rischi ben sessanta occhi.

Tutto ciò premesso, si rileva che la Commissione Tecnica Regionale (CTR) per l'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale (PTORV), che già nel 2010 aveva attivato un gruppo di lavoro in materia con le principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali del SSR, nella riunione del 11 novembre 2010, ha analizzato le proposte pervenute ritenendole tuttavia non adeguate ad ottenere i risparmi economici auspicati e proponendo bensì di autorizzare l'uso "off label" in via temporanea del Bevacizumab nella degenerazione maculare senile.

Nella riunione del 19 settembre 2011 la Commissione stabiliva la necessità di un'audizione con degli specialisti oculisti della Regione del Veneto e di un'indagine conoscitiva, relativa al I semestre 2011, sull'utilizzo di Bevacizumab intravitreale e delle relative modalità di allestimento nelle Aziende ULSS ed Ospedaliere della Regione.

Tali attività hanno trovato realizzazione nel corso della riunione tra la Commissione Tecnica e specialisti oculisti della Regione, tenutasi in data 5 ottobre 2011, durante la quale sono stati analizzati i seguenti aspetti:

- i dati dello studio CATT stabiliscono la sostanziale sovrapponibilità del Bevacizumab e Ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile;
- la Società Italiana di Oftalmologia (SOI), visti i risultati dello studio CATT ha espresso la propria posizione a favore dell'uso di Bevacizumab;

- i risultati dell'indagine conoscitiva condotta sull'utilizzo di Bevacizumab intravitale non ha evidenziato problemi di tollerabilità con l'uso del farmaco;
- il costo di Ranibizumab e Pegaptanib rispetto a Bevacizumab è notevolmente superiore: infatti il Ranibizumab ha un prezzo ex factory, IVA esclusa - comprensivo del pay-back al 5% - di € 992,75 a fiala, il Pegaptanib ha un prezzo ex factory, IVA esclusa, pari a € 680 a fiala, mentre Bevacizumab ha un prezzo ex factory, IVA esclusa, di € 305 a fiala che, in seguito a frazionamento nei laboratori galenici delle farmacie ospedaliere, diventa per singola iniezione di € 15 (IVA esclusa);
- l'utilizzo di Bevacizumab per questa indicazione comporterebbe notevoli risparmi per il SSR quantificabili in circa 2 milioni di euro per anno;
- devono essere definite con precisione le procedure di allestimento del farmaco Bevacizumab;
- è necessario acquisire il consenso informato scritto del paziente in analogia a quanto previsto nel caso dei farmaci inseriti nell'elenco della Legge 648 /1996 e per gli usi "off-label";
- altre Regioni con specifiche deliberazioni (vedasi la DGR n. 1628 del 26 ottobre 2009 della Regione Emilia Romagna e la DGP n. 2295/2010 della Provincia Autonoma di Trento) hanno autorizzato la temporanea erogabilità del farmaco Bevacizumab;
- le controindicazioni all'impiego di Bevacizumab.

Pertanto, sulla base delle suddette considerazioni, la CTR nella riunione del 05 ottobre 2011, preso atto delle osservazioni e delle proposte avanzate dagli oculisti, ha ribadito la necessità di:

1. consentire la temporanea erogabilità di Bevacizumab in tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate della regione per il trattamento della degenerazione maculare senile, con l'esclusione dei pazienti per i quali lo specialista oculista ravvisi la presenza di controindicazioni all'utilizzo del predetto farmaco. Vanno in ogni caso esclusi dal trattamento con Bevacizumab i pazienti che presentano le controindicazioni riportate nella scheda tecnica di Ranibizumab;
2. la somministrazione dovrà sempre essere preceduta dall'acquisizione del consenso informato del paziente, in analogia a quanto previsto nel caso dei farmaci inseriti nell'elenco di cui alla Legge 648/1996 e per gli usi "off-label" e solo a condizione che l'allestimento venga effettuato come previsto dal successivo punto 4;
3. stabilire che l'erogabilità, definita sulla base dei risultati dello studio CATT, è temporanea e potrà essere rivista in base ai risultati degli studi di confronto che sono attualmente in corso o ai risultati a due anni dello stesso studio o dall'acquisizione di ogni altra informazione considerata rilevante sul piano della efficacia e della tollerabilità dei farmaci Bevacizumab e Ranibizumab;
4. incaricare le farmacie ospedaliere delle procedure di ripartizione del farmaco Bevacizumab in più dosi a partire dal confezionamento iniziale, per la somministrazione intravitale in campo sterile, secondo procedura atta a garantire la preparazione in sicurezza per l'operatore, la sterilità della preparazione e la correttezza del dosaggio. Tale ripartizione è tecnicamente assimilabile all'allestimento di una preparazione magistrale e deve essere effettuata, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali secondo la Farmacopea Ufficiale XII edizione, con tecnica asettica e utilizzando una cappa a flusso laminare verticale, inserita in ambiente dedicato classificato;
5. attivare uno stretto monitoraggio dell'uso del farmaco. A tale proposito le farmacie ospedaliere di tutti gli ospedali pubblici e privati accreditati dovranno trasmettere al Servizio Farmaceutico Regionale ogni 6 mesi dalla data di adozione del presente provvedimento, una dettagliata relazione, predisposta in collaborazione con i Responsabili delle UU.OO. di Oculistica, che contenga, per ognuno dei pazienti trattati le seguenti informazioni: codice identificativo, età, condizione clinica, data di prima somministrazione e il numero delle somministrazioni effettuate con Bevacizumab, segnalazione degli eventi avversi, eventuale sospensione del trattamento e relative motivazioni, come da schema in allegato (**Allegato A**) al presente provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale. In caso di comparsa di eventi avversi, la compilazione della relazione non esime l'operatore sanitario dalla compilazione della Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR), che deve essere inviata al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza (Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e/o IRCCS);
6. istituire un tavolo tecnico che veda la presenza di rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali del SSR con funzione di monitoraggio della delibera in oggetto.

La CTR ha proposto altresì di affidare al tavolo tecnico l'approfondimento di ulteriori aspetti relativi alla stabilità del prodotto e alle modalità di tariffazione e di compensazione intra e inter-regionale.

Il Relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta Regionale il seguente provvedimento.

#### LA GIUNTA REGIONALE

- Udito il Relatore, incaricato dell'istruzione dell'argomento in questione ai sensi dell'art. 33, 2° comma dello Statuto, il quale dà atto che la Struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la legislazione regionale e statale;
- VISTA la legge n. 648 del 23.12.1996;

- VISTO il decreto legge n. 159 del 01.10.2007, convertito, con modificazioni, dalla legge 29.11.2007, n. 222;
- VISTA la Determina AIFA del 23.05.2007, GU n. 122 del 28.05.2007;
- VISTO il Decreto del Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze del 31.12.2007 e s.m.i.;
- VISTA la legge n. 94 del 8.4.1998;
- VISTA la Determina AIFA del 04.12.2008, GU n. 295 del 18.12.2008;
- VISTA la Determina AIFA del 04.03.2009, GU n. 62 del 16.03.2009;
- VISTO il "Patto per la Salute - triennio 2010-2012" del 03.12.2009;
- VISTA la Deliberazione Giunta Regionale della Regione Emilia Romagna n. 1628 del 26 ottobre 2009;
- VISTA la Deliberazione Giunta Provinciale della Provincia Autonoma di Trento n. 2295/2010;
- VISTA la Determina AIFA del 28.10.2010, GU n.269 del 17.11.2010;
- VISTI i Verbali della Commissione Tecnica per l'aggiornamento del PTORV del 11 novembre 2010, 19 settembre 2011 e 05 ottobre 2011;]

delibera

1. di considerare le premesse parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di consentire la temporanea erogabilità di Bevacizumab in tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate della regione per il trattamento della degenerazione maculare senile, con l'esclusione dei pazienti per i quali lo specialista oculista ravvisi la presenza di controindicazioni all'utilizzo del predetto farmaco. Vanno in ogni caso esclusi dal trattamento con Bevacizumab i pazienti che presentano le controindicazioni riportate nella scheda tecnica di Ranibizumab;
3. di stabilire che somministrazione dovrà sempre essere preceduta dall'acquisizione del consenso informato del paziente, in analogia a quanto previsto nel caso dei farmaci inseriti nell'elenco di cui alla Legge 648/1996 e per gli usi "off-label" e solo a condizione che l'allestimento venga effettuato come previsto dal successivo punto 5;
4. di stabilire che l'erogabilità, definita sulla base dei risultati dello studio CATT, è temporanea e potrà essere rivista in base ai risultati degli studi di confronto che sono attualmente in corso o ai risultati a due anni dello stesso studio o dall'acquisizione di ogni altra informazione considerata rilevante sul piano della efficacia e della tollerabilità dei farmaci Bevacizumab e Ranibizumab;
5. di incaricare le farmacie ospedaliere delle procedure di ripartizione del farmaco Bevacizumab in più dosi a partire dal confezionamento iniziale, per la somministrazione intravitreale in campo sterile, secondo procedura atta a garantire la preparazione in sicurezza per l'operatore, la sterilità della preparazione e la correttezza del dosaggio. Tale ripartizione è tecnicamente assimilabile all'allestimento di una preparazione magistrale e deve essere effettuata, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali secondo la Farmacopea Ufficiale XII edizione, con tecnica asettica e utilizzando una cappa a flusso laminare verticale, inserita in ambiente dedicato classificato;
6. di attivare uno stretto monitoraggio dell'uso del farmaco. A tale proposito le Farmacie ospedaliere di tutte le strutture ospedaliere pubbliche o private accreditate dovranno trasmettere al Servizio Farmaceutico Regionale ogni 6 mesi dalla data del presente provvedimento, una dettagliata relazione predisposta, in collaborazione con i Responsabili delle UU.OO. di Oculistica, che contenga, per ognuno dei pazienti trattati le seguenti informazioni: codice identificativo, età, condizione clinica, data di prima somministrazione e il numero delle somministrazioni effettuate con Bevacizumab, segnalazione degli eventi avversi, eventuale sospensione del trattamento e relative motivazioni, come da schema di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
7. di stabilire che, in caso di comparsa di eventi avversi, la compilazione della relazione non esime l'operatore sanitario dalla compilazione della Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR), che deve essere inviata al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza (Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e/o IRCCS);
8. di istituire un tavolo tecnico che veda la presenza di rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali del Sistema Sanitario Regionale che avrà il compito di approfondire gli ulteriori aspetti relativi alla stabilità del prodotto e alle modalità di tariffazione e di compensazione intra e inter-regionale, nonché di monitorare l'attuazione della delibera in oggetto;
9. di demandare ad un successivo provvedimento del Dirigente della Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria la formalizzazione del tavolo tecnico di cui al punto precedente;
10. di dare atto che la presente deliberazione non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
11. di incaricare la Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria - Servizio Farmaceutico dell'esecuzione del presente atto;
12. di pubblicare la presente deliberazione nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.