

Alla c.a. Componenti della Commissione del farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord  
Loro Sedi

**OGGETTO: Verbale riunione 20/07/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord**

**Presenti:** Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Silvia Chiesa, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Anna Maria Gazzola, Anna Maria Marata, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

**Assenti:** Claudio Andreoli, Giovanni Bologna, Fabio Caliumi, Giorgio Cioni, Giuseppe Longo, Sergio Maccari, Nicola Magrini, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Italo Portioli.

Sono presenti Silvia Bessi, Lisa Daya, Antonia Delbue e Anna Zuccheri in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 20 luglio alle ore 15.00 presso la Biblioteca della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma, via Gramsci 14 - Parma con il seguente ordine del giorno:

**I. Approvazione del verbale della riunione del 29 giugno 2010**

**II. Valutazione della bozza della scheda di prescrizione di omalizumab**

**III. Valutazione delle richieste di inserimento in PT AVEN di:**

- prasugrel
- complesso protrombinico umano (Confidex®)
- quetiapina a rilascio prolungato
- azitromicina collirio

**IV. Analisi delle classi ATC:**

*V - Vari*

**V. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci**

**VI. Varie ed eventuali**

Inizia la discussione relativa agli argomenti all'ordine del giorno:

**I. Approvazione del verbale della riunione del 29 giugno 2010**

Il verbale viene approvato all'unanimità.

**II. Valutazione della scheda di prescrizione di omalizumab**

Viene presentata la bozza della scheda di prescrizione del p.a. omalizumab riportante le modifiche stabilite nel corso della riunione del 29 giugno us.

Dalla valutazione della scheda emergono le seguenti osservazioni:

- la valutazione della scheda di prescrizione di omalizumab dovrà avvenire da parte del Nucleo Operativo Provinciale della Provincia in cui il clinico prescrittore lavora;
- l'eventuale autorizzazione alla terapia non potrà avere una durata superiore ai 6 mesi; al termine del periodo autorizzato, nel caso in cui il clinico prescrittore intenda proseguire con il trattamento, la richiesta dovrà essere nuovamente presentata al NOP di competenza.

La Commissione approva la scheda di prescrizione proposta e decide di allegarla al presente verbale.

La Segreteria Scientifica della CF AVEN avrà cura di inviare tale scheda a tutti i Nuclei Operativi Provinciali dell'AVEN in modo da uniformare le modalità di richiesta del principio attivo omalizumab.

**III. Valutazione delle richieste di inserimento in PT AVEN di:**

- prasugrel **APPROVATO solo il dosaggio 10 mg**

Effient® 28 compresse film rivestite da 5 e 10 mg; Classe A p (H-T); B01AC22

La richiesta di valutazione è pervenuta dal Dr. Antonio Manari dell'U.O. Cardiologia Interventistica dell'ASMN di Reggio Emilia nel marzo 2010.

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata e le motivazioni alla base della richiesta possono essere sintetizzate come segue: l'attuale standard terapeutico nelle sindromi coronariche acute (ACS) sottoposte a PCI comprende clopidogrel, rispetto al quale prasugrel si pone come un'alternativa più efficace e con un profilo rischio-

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

beneficio ben definito. Inoltre il Dr. Manari ha specificato che il numero di pazienti stimato che potranno beneficiare de trattamento con prasugrel nei primi 12 mesi di commercializzazione, è previsto essere il 5% del totale di 6.686 pazienti con PCI/ACS (ovvero 334 pazienti) (dati Emilia-Romagna derivati dal registro REAL).

### Note della Segreteria Scientifica:

Il prasugrel è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA (EU/1/08/503/009) ed è in commercio in Italia da febbraio 2010 con la seguente indicazione "In associazione con acido acetilsalicilico (ASA) per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato".<sup>1,2</sup>

Posologia: è prevista una singola dose di carico di 60 mg, poi 10 mg una volta al giorno. Si deve associare ASA alla dose 75 mg - 325 mg/die.<sup>1</sup>

In scheda tecnica è inoltre riportato che per i pazienti maggiore o uguale a 75 anni o inferiore a 60 kg l'impiego non raccomandato a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento. Dopo attenta valutazione individuale beneficio/rischio, la dose di mantenimento dovrebbe essere di 5 mg.

Prasugrel è un pro-farmaco della classe delle tienopiridine che viene convertito nel metabolita attivo attraverso un processo di idrolisi da parte delle esterasi intestinali; viene metabolizzato mediante ossidazione da parte degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2B6 del citocromo P450 a livello epatico. Il composto attivo si lega ai recettori P2Y12 per l'adenosina difosfato (ADP) presenti sulla superficie delle piastrine e ne blocca l'attività e l'aggregazione per tutta la durata di vita delle piastrine.<sup>1,2</sup>

Prasugrel è stato inserito in PTR nella riunione del 13/05/2010; per prasugrel è stata prodotta una scheda di approfondimento che prevede che sia prescritto attraverso la compilazione di un Piano Terapeutico da parte del Centro Cardiologico del SSR che ha eseguito l'intervento di angioplastica.

Il PT RER è stato modificato rispetto al PT AIFA e prevede che la prescrizione di prasugrel sia a carico del Servizio Sanitario Nazionale nelle seguenti condizioni:

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica, trattamento per al massimo 12 mesi, in associazione con aspirina (ASA), in pazienti con:

- Sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo eseguito in urgenza all'insorgenza dei sintomi
- Infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo primario.

Il clinico dovrà specificare se si tratta di una prima prescrizione (per una durata massima di 1 mese) riservata a pazienti nei quali NON è in atto la doppia antiaggregazione ASA - clopidogrel o ASA - ticlopidina, oppure di una prosecuzione di terapia (al massimo 6 mesi) o un'ulteriore prosecuzione di terapia (a completamento dell'anno di trattamento).

Il PT è a carico delle strutture cardiologiche regionali dotate di emodinamica.

Si riportano di seguito le conclusioni della CRF:

"La prescrizione di prasugrel è vincolata alla compilazione del Piano Terapeutico regionale (allegato al Documento PTR n.102), da parte dei Centri di cardiologia dotati di emodinamica che eseguono l'angioplastica percutanea al paziente, modificato rispetto al PT AIFA (G.U. n. 27 del 3/2/2010) in coerenza alle seguenti indicazioni:

- trattamento dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) all'atto dell'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) primaria con prosecuzione della terapia per 12 mesi indipendentemente dal tipo di stent utilizzato;
- trattamento dell'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e dell'angina instabile (UA) solo quando la PTCA viene eseguita in urgenza all'insorgenza dei sintomi;
- pazienti non trattati con la doppia antiaggregazione piastrinica ASA/clopidogrel o ASA/ticlopidina al momento della procedura di PTCA.

La CRF raccomanda di evitare l'utilizzo del Prasugrel:

- nei pazienti con età maggiore di 75 anni e peso inferiore a 60 kg al dosaggio di 5 mg. Nelle situazioni in cui il clinico ritenga il rischio ischemico particolarmente elevato e tale da accettare il maggior rischio emorragico, ne valuterà l'eventuale utilizzo. In tutti gli altri casi i pazienti con le caratteristiche di età e di peso sopra riportate dovranno essere trattati con l'associazione ASA/Clopidogrel;
- nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia con dicumarolici per altre patologie (protesi valvolari, fibrillazione atriale permanente etc...);
- in pazienti > 75 anni e pazienti < 60 kg (dose 5 mg);
- in pazienti che devono essere sottoposti a terapia con dicumarolici per altre patologie (es. protesi valvolari)".

Un anno di trattamento con prasugrel (60 mg come dose di carico seguiti da 10 mg/die) ha un prezzo al pubblico di 954 €; mentre il prezzo al pubblico di un anno di clopidogrel (300 mg come dose di carico seguiti da 75 mg/die), considerando la sua recente perdita di brevetto, è di 308 €.

### Analisi delle evidenze disponibili:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord – Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Lo studio registrativo (TRITON-TIMI 38) è un RCT multicentrico, in doppio cieco, che ha confrontato prasugrel verso clopidogrel in 13.608 pazienti di età mediana 61 anni; le donne costituivano il 25% dei pazienti arruolati.<sup>3</sup> Per quanto riguarda le caratteristiche del protocollo e dei pazienti arruolati nello studio si rimanda al documento regionale sopracitato. Di seguito si riportano i risultati dello studio tratti dalla scheda regionale.

“L'esito primario era composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) e veniva valutato durante il periodo di follow-up (6-15 mesi dopo la PTCA). Le misure di esito secondarie comprendevano la trombosi dello stent e un endpoint composito formato da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico.

La riduzione significativa dell'esito primario si è osservata sia nei pazienti con UA/NSTEMI che in quelli con STEMI. Il beneficio è stato principalmente dovuto alla riduzione dell'infarto non fatale senza alcun vantaggio rispetto al clopidogrel nella frequenza di ictus e senza differenze significative nella frequenza di morte cardiovascolare.

Al follow-up, a favore di prasugrel è stata anche la riduzione dell'endpoint secondario composito morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico. La trombosi dello stent si è verificata nell'1,1% dei pazienti del gruppo prasugrel e nel 2,4% di quelli trattati con clopidogrel. La riduzione nella trombosi dello stent (definita o presunta) si è osservata sia nel caso di stent metallici che medicati. Il tasso di rivascolarizzazioni urgenti è risultato anch'esso significativamente più basso con prasugrel (2,5% vs. 3,7%).<sup>4</sup>

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, “l'incidenza di sanguinamenti maggiori definiti dai criteri TIMI (cioè emorragia intracranica o sanguinamento con diminuzione dell'emoglobina • 5g/dl) non correlati a intervento di bypass coronario (CABG) è stata 2,4% nei pazienti trattati con prasugrel vs. 1,8% in quelli trattati con clopidogrel (HR 1,32; 95% IC 1,03-1,68). L'aumento è stato statisticamente significativo per tutti i tipi di sanguinamento, in particolare per i sanguinamenti mortali (0,36% vs. 0,09%), per i sanguinamenti minaccianti la vita (inclusi i mortali, 1,44% vs. 0,94%) e per i sanguinamenti maggiori secondo TIMI (inclusi i minaccianti per la vita, 2,43% vs 1,84). Tra i 3.437 pazienti sottoposti a bypass coronarico, l'incidenza di sanguinamenti maggiori secondo TIMI è stata del 13,4% nel gruppo prasugrel e del 3,2% nel gruppo clopidogrel.”

“Secondo un'analisi per sottogruppi, il rischio emorragico sembra essere particolarmente elevato nei pazienti con età pari a 75 anni, nei pazienti con peso di 60 kg e in quelli con storia di TIA o ictus. Anche se i sanguinamenti sono aumentati in misura significativa con prasugrel, un'analisi del beneficio netto (definito dall'obiettivo composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e sanguinamento maggiore secondo TIMI non correlato a CABG) è risultata più favorevole per prasugrel rispetto a clopidogrel (12% vs. 14%).<sup>4</sup>

La percentuale di interruzioni del trattamento per la comparsa di eventi avversi è stata del 7,2% con prasugrel e del 6,3% con clopidogrel; per entrambi i farmaci l'effetto indesiderato che più frequentemente ha portato alla interruzione del trattamento è stato il sanguinamento (2,5% vs. 1,4% con clopidogrel).

Alla luce dell'aumentato rischio di sanguinamento nei soggetti con età • 75 anni o di peso < 60 kg, nella scheda tecnica si raccomanda di non utilizzare il prasugrel in questa popolazione di pazienti. In casi attentamente selezionati, ad aumentato rischio di eventi ischemici, e solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale lo Scientific Advisory Group del CHMP ha raccomandato di dimezzare la dose di mantenimento (5 mg anziché 10 mg) in tali soggetti. Si sottolinea che tale decisione è basata esclusivamente su analisi di tipo farmacocinetico/farmacodinamico piuttosto che su dati clinici che ne evidenzino l'efficacia e/o la sicurezza”.<sup>4</sup>

### Discussione:

Da una breve discussione dei dati presentati è emersa la decisione di inserire il principio attivo prasugrel nel PT AVEN solamente nel dosaggio da 10 mg, recependo le considerazioni espresse dalla CRF nel documento regionale approvato nella seduta del 13/05/2010. Pertanto viene ribadito che la prescrizione di prasugrel è vincolata alla compilazione del Piano Terapeutico regionale da parte dei Centri di cardiologia dotati di emodinamica che eseguono l'angioplastica percutanea al paziente secondo le seguenti indicazioni:

- trattamento dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) all'atto dell'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) primaria con prosecuzione della terapia per 12 mesi indipendentemente dal tipo di stent utilizzato;
- trattamento dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e dell'angina instabile (UA) solo quando la PTCA viene eseguita in urgenza all'insorgenza dei sintomi;
- pazienti non trattati con la doppia antiaggregazione piastrinica ASA/clopidogrel o ASA/ticlopidina al momento della procedura di PTCA.

Si raccomanda di evitare l'utilizzo del Prasugrel:

- nei pazienti con età maggiore di 75 anni e peso inferiore a 60 kg al dosaggio di 5 mg. Nelle situazioni in cui il clinico ritenga il rischio ischemico particolarmente elevato e tale da accettare il maggior rischio emorragico, ne valuterà l'eventuale utilizzo. In tutti gli altri casi i pazienti con le caratteristiche di età e di peso sopra riportate dovranno essere trattati con l'associazione ASA/Clopidogrel;
- nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia con dicumarolici per altre patologie (protesi valvolari,

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

fibrillazione atriale permanente etc.).

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento di prasugrel nel PT AVEN **solamente nel dosaggio da 10 mg** nel rispetto di quanto definito nel documento regionale intitolato "Prasugrel" che riporta anche il PT RER che dovrà essere impiegato per la prescrizione del farmaco.

Si suggerisce inoltre ai Nuclei Operativi Provinciali di provvedere al monitoraggio delle prescrizioni di prasugrel, almeno nei primi mesi di impiego, per verificare l'andamento delle prescrizioni.

### Bibliografia:

1. Efient. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. EPAR Efient (dicembre 2009)
3. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
4. Scheda CRF "Prasugrel". Giugno 2010

### - complesso protrombinico umano (Confidex®) **NON APPROVATO**

Confidex® fiala 500 UI; classe SSN H OSP; B02BD01

La richiesta di inserimento è stata inviata dalla Dr.ssa Lesley De Pietri, U.O. Anestesia e Rianimazione 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena ed è pervenuta nel marzo 2010.

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata (si veda oltre) e le motivazioni alla base della richiesta sono le seguenti "quando si ritiene necessario supplementare con concentrato di complesso protrombinico un paziente carente, per qualsiasi motivo, è bene che questo avvenga con preparazioni che contengano tutti e quattro i fattori vitamina K-dipendenti e con una presenza misurabile di proteine ad attività anticoagulativa per bilanciare eventuali stimoli eccessivi in senso protrombotico. Confidex è l'unica preparazione di Complesso Protrombinico registrata in Italia con tutti e quattro i fattori vitamina k-dipendenti e con un misurabile quantitativo di proteine ad attività antitrombotica".

La tipologia di pazienti che il richiedente intende trattare è la seguente: "si è stimato di trattare un numero selezionato di pazienti (25 soggetti) da sottoporre a trapianto di fegato che potrebbero giovare del trattamento con Confidex in alternativa al Plasma Fresco Congelato, per il minor apporto volêmico e quindi il minor rischio di sovraccarico idrico che il concentrato protrombinico comporta. Un'altra tipologia di pazienti (10-15 soggetti) passibile di questo trattamento sono quelli affetti da gravi coagulopatie (PT<50%) per un'epatopatia sottostante che richiedono una rapida ottimizzazione dell'emostasi per un sanguinamento attivo o perché da sottoporre ad intervento chirurgico urgente o ad una procedura invasiva".

### Note della Segreteria Scientifica:

questo nuovo complesso protrombinico è in commercio in Europa da alcuni anni con il nome commerciale di Confidex o Beriplex P/N a seconda dello Stato considerato; in Italia l'autorizzazione all'immissione in commercio è avvenuta per mutuo riconoscimento ed è disponibile dall'ottobre 2009 con la seguente indicazione registrata:

- trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come la carenza causata da una terapia con antagonisti della vitamina K oppure in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della carenza stessa; la dose dipende dal valore INR prima del trattamento e da quello desiderato. La tabella seguente riporta le dosi (ml di prodotto ricostituito/kg di peso corporeo e U.I. di F IX/kg p.c.) approssimative richieste per la normalizzazione del valore INR (ad esempio: ≤1,3) in base ai differenti valori iniziali di INR.

INR iniziale	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approssimativa in ml/kg p.c.	1	1,4	2
Dose approssimativa in U.I. (Fattore IX)/kg p.c.	25	35	50

Si raccomanda di non superare la dose massima di 5000 U. I. di F IX.

- trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza congenita di uno o più fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non sia disponibile un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione. Il calcolo della dose di complesso protrombinico necessario si basa su dati ottenuti da sperimentazioni cliniche e la dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di Fattore X [U.I./ml] x 56 (dove 56 ml/kg è il reciproco del recupero stimato).

I fattori della coagulazione II, VII, IX e X, sono sintetizzati nel fegato con l'aiuto della vitamina K, e sono comunemente denominati complesso protrombinico. Confidex® contiene anche gli inibitori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, cioè la proteina C e la proteina S.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Il fattore VII è lo zimogeno della serina proteasi attiva, fattore VIIa, mediante il quale si inizia la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tessutale-fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione IX e X, con conseguente formazione dei fattori IXa e Xa. Con la successiva attivazione della cascata della coagulazione la protrombina (fattore II) viene attivata e trasformata in trombina.

Uno studio condotto su 15 volontari sani ha consentito di valutare i principali parametri farmacocinetici dopo una singola somministrazione di 50 UI/kg di complesso protrombinico. L'emivita mediana dei singoli fattori è di 16,7 ore per il FIX, di 59,7 ore per il FII, di 4,2 ore per il FVII e di 30,7 ore per il FX.<sup>2</sup>

In PTR è già presente il complesso protrombinico umano; le alternative già presenti in PT AVEN sono le seguenti:

- complesso protrombinico umano (fattore II, IX, X) ev contenuto nella specialità medicinale Protromplex Tim 3 fl 600 UI 20 ml che è indicato per il trattamento di tutte le insufficienze emostatiche legate a deficit congenito o acquisito dei fatt. II, IX e X, quali:
  - epatopatie parenchimali con compromissioni della sintesi o aumentato consumo dei fattori emocoagulativi;
  - prevenzione delle emorragie dopo biopsia epatica;
  - sindromi emorragiche neonatali, particolarmente nei prematuri, da carenza di fattori K dipendenti, o conseguenti a trattamento con anticoagulanti nella madre;
  - trattamento correttivo della emostasi dopo somministrazione di anticoagulanti dicumarolici;
  - trattamento di preparazione negli interventi chirurgici in pazienti epatopatici.
- complesso protrombinico umano (fattore II, IX, X) ev contenuto nella specialità medicinale Uman Complex fl 500 UI 20 ml che è indicato per:
  - trattamento delle emorragie e profilassi perioperatoria delle emorragie nella deficienza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come ad esempio nella deficienza causata dal trattamento con antagonisti della vitamina K, o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della deficienza.
  - trattamento delle emorragie e profilassi perioperatoria nella deficienza congenita di alcuni dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, quando il prodotto purificato dello specifico fattore della coagulazione non sia disponibile.

In PT AVEN sono inoltre presenti la proteina C (Ceprotin®) fl 500 UI e 1000 UI e l'eptacog o fattore VII attivato ricombinante (Novoseven®).

Di seguito si riporta una tabella che confronta i prezzi dei tre prodotti:

Complesso protrombinico	Prezzo ex factory	Costo U.I.
Confidex 500 UI	230 €	0,46 €
Uman Complex 500 UI	115,11 €	0,258 €
Protromplex Tim 3 600 UI	155,11 €	0,310 €

### Analisi delle evidenze disponibili:

Per il complesso protrombinico in esame non sono disponibili RCT ma solamente studi osservazionali, senza confronto e prevalentemente di tipo prospettico, condotti su un numero molto limitato di pazienti.

Si riportano di seguito in sintesi gli studi principali:

- uno studio prospettico condotto su 42 pazienti (età mediana 70 anni) in trattamento con anticoagulanti orali e che necessitano di correzione rapida della carenza dei fattori del complesso protrombinico a causa di emorragia gastrointestinale (17 pz), emorragie spontanee di diverso tipo (5 pz), traumi cranici (5 pz), ematomi subdurali (5 pz), interventi urgenti (5 pz), pancreatite acuta (1 pz), emorragia addominale e intracranica (1 pz) oppure una miscelanea delle cause precedenti (3 pz).<sup>3</sup>

Ai pazienti è stato somministrato il complesso protrombinico alla dose di 25 UI/kg (20 pz) oppure 35 UI/kg (12 pz) o 50 UI/kg (10 pz) in associazione a vitamina K ev (2 - 5 mg).

La normalizzazione dell'INR (INR < 1,3) è stata ottenuta in 33 pazienti (78%) entro 20 minuti dalla fine dell'infusione di complesso protrombinico, mentre nei restanti 9 pazienti si è ottenuto un valore di INR compreso tra 1,3 e 1,9.

La concentrazione della proteina C entro livelli normali si è ottenuta in 36 pazienti (86%) entro 20 minuti dalla fine dell'infusione, indipendentemente dal dosaggio somministrato.

Non è stata dimostrata la capacità del complesso di attivare la cascata della coagulazione e gli autori sostengono che una delle possibili cause è l'elevata concentrazione di proteina C presente nel complesso.

- uno studio prospettico, condotto su 43 pazienti con INR > 2, in terapia anticoagulante orale (TAO) con sanguinamento attivo o in TAO da sottoporre a manovre invasive urgenti.

I pazienti sono stati trattati con una dose singola di complesso protrombinico (25 UI/kg, 35 UI/kg o 50 UI/kg), preceduta da vitamina K.<sup>4</sup>

L'endpoint primario dello studio era il raggiungimento di INR ≤ 1,3 entro 30 minuti dal termine dell'infusione; gli endpoint secondari: l'efficacia nel fermare il sanguinamento o nel prevenire il sanguinamento durante una

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

procedura (giudizio del clinico secondo una scala), la risposta al farmaco inteso come dosaggio dei fattori IX, II, VII, X.

Principali risultati: l'endpoint primario è stato raggiunto nel 93% (40/43 pz) dei pazienti; nei restanti tre pazienti l'INR ottenuto è stato di 1,4.

Nelle 48 ore successive all'infusione, il valore mediano dell'INR si è mantenuto tra 1,2 - 1,3 in tutti i pazienti.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, l'incremento dei valori dei fattori e delle proteine C ed S persiste per almeno 48 ore ed il 98% dei giudizi dei clinici relativi all'efficacia nel fermare o nel prevenire il sanguinamento era "molto buono" e "soddisfacente". Per quanto riguarda i markers di trombogenicità, si è osservato un aumento immediato ma transitorio (rientro alla normalità entro 6 ore).

Per il profilo di sicurezza, non c'è stata alcuna evidenza di trasmissione virale e si sono osservati 25 casi (58%) di eventi avversi compresi eventi tromboembolici: in 6 pazienti sono avvenuti 8 eventi avversi seri (di cui 3 decessi) ed 1 solo di questi è stato ritenuto correlato al complesso protrombinico.

Le principali considerazioni degli autori sono che il complesso protrombinico è più efficace del plasma, la dose ottimale di complesso è una dose personalizzata e non fissa e che consente di ottenere una normalizzazione dell'INR più rapida.

- uno studio prospettico, che ha arruolato 22 pazienti con età mediana di 45 anni e affetti da grave epatopatia che richiedono una rapida emostasi a causa di emorragia o perché devono essere sottoposti ad intervento chirurgico in emergenza.<sup>5</sup>

Gli endpoint valutati riguardano sia i parametri di laboratorio sia l'efficacia clinica che consiste nella capacità di fermare o rallentare il sanguinamento (attraverso giudizi da "molto buono" a "nessuno").

I pazienti hanno assunto una dose mediana di complesso protrombinico di 25,7 UI/kg; a 5 pazienti è stato necessario somministrare due dosi di farmaco.

Principali risultati: il complesso protrombinico è stato in grado di ripristinare i fattori della coagulazione entro 30 minuti dalla fine della somministrazione del farmaco; inoltre l'efficacia clinica è stata giudicata "molto buona" nel 76% dei pazienti (16/22 pz) e "soddisfacente" in 5 pazienti.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, come nello studio precedente non c'è stata alcuna evidenza di trasmissione virale e non è stato osservato alcun evento avverso correlato al farmaco.

Il farmaco è stato studiato anche mediante studi retrospettivi, tra cui:

- uno studio retrospettivo che ha analizzato i dati relativi a 16 pazienti emorragici, ricoverati in terapia intensiva, con  $PT \leq 50\%$ .<sup>6</sup>

Il dosaggio standard impiegato è stato di 2000 UI di fattore IX (in media 30 UI/kg concentrato protrombinico) ed è stato rilevato che l'emorragia è cessata in tutti i pazienti. Si è inoltre osservata una normalizzazione dei fattori II, VII, IX, X e proteina C e non ci sono stati eventi trombotici e CID.

- uno studio ha riguardato 24 pazienti, di cui 16 pazienti che sono stati sottoposti ad interventi di cardiocirurgia e 8 in TAO.<sup>7</sup>

I pazienti da includere sono stati identificati dal registro delle trasfusioni del centro in cui lo studio è stato condotto, in quanto oltre alla trasfusione è stato somministrato il complesso protrombinico.

Alla maggior parte dei pazienti (83,3%) è stata somministrata una dose  $\leq 1500$  UI di complesso protrombinico.

Principali risultati: si è osservata una considerevole riduzione nella somministrazione di altri emoderivati nelle 24 ore successive alla somministrazione del complesso protrombinico. Inoltre un'emostasi parziale o completa è stata ottenuta nel 77,8% dei pazienti.

Il 50% dei pazienti è deceduto nel corso dello studio e circa 2/3 dei decessi non sono stati considerati correlati all'emorragia.

- un recente studio condotto su 50 pazienti, di cui 38 sottoposti ad intervento chirurgico (chirurgia generale (30 pz), chirurgia vascolare (6 pz) e chirurgia a causa di traumi (2 pz) e 12 pazienti in TAO.<sup>8</sup>

La dose mediana somministrata di complesso protrombinico è stata di 2000 UI.

Principali risultati: il sanguinamento nel sito chirurgico è cessato nel 36% dei pazienti (4/11 pz); il sanguinamento a nappo è cessato nel 96% dei pazienti (26/27 pz).

Infine è stata reperita un'analisi che confronta le caratteristiche dei sette prodotti contenenti i fattori della coagulazione in commercio in Europa.<sup>9</sup> I dati analizzati sembrano dimostrare che esistono solo piccole differenze nelle concentrazioni dei fattori II, VII, IX e X tra i prodotti analizzati, con l'unica eccezione di Uman Complex® che non possiede il fattore VII. Il complesso Confidex® (o Beriplex P/N) ha mostrato una migliore capacità di inibire la trombina in quanto possiede elevati livelli degli inibitori della concentrazione proteina C ed S ed un basso contenuto di ATIII ed eparina. C'è però da sottolineare che gli autori di questo articolo lavorano a tempo pieno per l'azienda produttrice di Confidex®.

### Discussione:

Nel corso della discussione sono scaturite le seguenti osservazioni:

1. se si prendono in considerazione le principali Linee Guida internazionali sull'argomento, per il management dei pazienti con INR elevato o in pazienti in TAO con emorragia tutte raccomandano di impiegare vitamina K (10 mg ev) in associazione al fattore VII attivato o ad un complesso protrombinico, senza specificare se a base di tre o quattro fattori della coagulazione;<sup>10</sup>

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

2. come era prevedibile, dato l'ambito clinico di impiego di questi fattori, gli unici studi disponibili a supporto dell'efficacia e della sicurezza di questo nuovo complesso protrombinico sono studi osservazionali, prospettici e retrospettivi; c'è però da sottolineare che hanno arruolato un esiguo numero di pazienti e hanno valutato endpoint surrogati, che non forniscono elementi per definire il loro ruolo in terapia di Confidex® rispetto ai complessi già presenti nel PT AVEN, soprattutto in mancanza di studi di confronto;

3. rispetto alla tipologia di pazienti che il clinico richiedente intende trattare, i presenti concordano nell'affermare quanto segue:

- ai pazienti "da sottoporre a trapianto di fegato che potrebbero giovare del trattamento con Confidex® in alternativa al Plasma Fresco Congelato, per il minor apporto volemico e quindi il minor rischio di sovraccarico idrico che il concentrato protrombinico comporta" è possibile somministrare gli altri complessi protrombinici disponibili che hanno già dimostrato la loro efficacia e con i quali è possibile ridurre comunque l'apporto volemico;
- "pazienti affetti da gravi coagulopatie (PT<50%) per un'epatopatia sottostante che richiedono una rapida ottimizzazione dell'emostasi per un sanguinamento attivo o perché da sottoporre ad intervento chirurgico urgente o ad una procedura invasiva": per questa tipologia di pazienti è stato reperito un solo studio prospettico che ha arruolato 22 pazienti; non sembra pertanto sufficiente a dimostrare l'efficacia di Confidex® in questa tipologia di pazienti;

4. l'ipotesi fisiopatologia secondo cui il complesso contenente i 4 fattori della coagulazione insieme alle proteine C ed S sarebbe più efficace dei complessi contenenti i 3 fattori II, IX e X non è stata confermata dagli studi clinici disponibili.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte e sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN il nuovo complesso protrombinico Confidex®.

### Bibliografia:

1. Confidex. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Ostermann H. et al. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2007; 98: 790-797
3. Preston FE et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; 116: 619-24.
4. Pabinger I et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 622-31.
5. Lorenz R et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 15-20.
6. Staudinger T et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 10: 1105-10.
7. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12: R105.
8. Schick KS et al. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Critical Care* 2009;13: R191
9. Kalina U. et al. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract*, October 2008, 62, 10, 1614-1622
10. CHEST 2008; 133: 160S - 198S.

### - quetiapina a rilascio prolungato **APPROVATO**

Seroquel RP 60 compresse a rilascio prolungato da 50, 200, 300 e 400 mg; Classe A p(H-T); N05AH04

La richiesta di inserimento è stata inviata dal Dr. Rubes Bonatti, U.O. Modena Nord Dipartimento di Salute Mentale dell'AUSL MO ed è pervenuta nel giugno 2009.

L'indicazione proposta è "schizofrenia e prevenzione ricadute" e le motivazioni alla base della richiesta sono le seguenti "maggiore compliance data dalla mono-somministrazione e maggiore efficacia sulla sintomatologia positiva". Il numero di pazienti che il richiedente intende trattare è circa 40 pazienti/anno.

### Note della Segreteria Scientifica:

Il principio attivo quetiapina è antipsicotico atipico in commercio in Italia dal 2000 nella formulazione in compresse a rilascio immediato, presente in tutti i PT AVEN ed in PTR.

Quetiapina e il metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Quetiapina e norquetiapina presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT2) e dopaminergici D1 e D2.

La formulazione a rilascio prolungato non è presente in nessun prontuario AVEN, anche se già ampiamente impiegata.

Di seguito si riporta una tabella di confronto tra le due diverse formulazioni disponibili: compresse a rilascio immediato e compresse a rilascio modificato.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Nome	SEROQUEL®	SEROQUEL® R.P.
Dosaggio	6 o 30 ccpr 25 mg 60 cpr 100 mg, 200 mg, 300 mg.	60 ccpr a rilascio prolungato 50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.
Indicazioni registrate	- trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati a disturbo bipolare. - trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare.  NON è indicato per la prevenzione delle ricadute di episodi di mania o episodi depressivi.	- trattamento della schizofrenia; è efficace nel prevenire le ricadute in pazienti affetti da schizofrenia già stabilizzati, mediante trattamento con Seroquel cpr a rilascio prolungato - trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in corso di disturbo bipolare. - trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare.  NON è indicato nella prevenzione delle ricadute degli episodi maniacali o depressivi.
Posologia	<u>Psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia:</u> 2 somministrazioni/die. Dosi crescenti/die da 50 mg a 300 mg. Dal 4° giorno in poi 300 mg/die.  Range di 150-750 mg/die.  <u>Episodi di mania associati a disturbo bipolare:</u> 2 somministrazioni/die. Dosi crescenti da 100 mg/die a 400 mg/die. Poi fino a 800 mg/die Dose efficace usuale: 400-800 mg/die.  <u>Episodi depressivi associati a disturbo bipolare:</u> 1 somministrazione/die alla sera prima di coricarsi. All'inizio: 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno). La dose/die raccomandata è di 300 mg.	<u>Schizofrenia:</u> una sola somministrazione die, almeno un'ora prima del pasto. All'inizio: 300 mg/die (1° giorno), 600 mg/die (2° giorno) e fino a 800 mg/die (dopo il 2° giorno). Range efficace di 400-800 mg/die.  <u>Episodi maniacali da moderati a gravi in corso di disturbo bipolare:</u> una sola somministrazione die, almeno un'ora prima del pasto. All'inizio: 300 mg/die (1° giorno), 600 mg/die (2° giorno) poi fino a 800 mg/die. Range efficace di 400-800 mg/die.  <u>Episodi depressivi associati a disturbo Bipolare:</u> 1 somministrazione/die alla sera prima di coricarsi. All'inizio: 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno). La dose/die raccomandata è di 300 mg.

I pazienti in trattamento con dosi frazionate di quetiapina compresse a rilascio immediato possono passare a quetiapina compresse a rilascio prolungato allo stesso dosaggio giornaliero in una unica assunzione/die. Possono risultare necessari adeguamenti individuali del dosaggio.<sup>2,3</sup>

Per quanto riguarda il profilo di farmacocinetica, uno studio cross-over ha confrontato i parametri farmacocinetici delle compresse a rilascio prolungato (300 mg/die) rispetto a quelle a rilascio immediato (150 mg/2 volte die) in 28 pazienti (età media 22,6 anni) affetti da schizofrenia, disturbi schizoaffettivi o disordini bipolari. Il confronto fra le AUC nelle 24 ore (endpoint primario) ha mostrato un rapporto tra le curve di 1,04 (IC 90%: 0,92-1,19) dimostrando la sostanziale biodisponibilità tra le due formulazioni.<sup>4</sup>

Per quanto riguarda i costi, il trattamento con la nuova formulazione ha un costo sovrapponibile al costo delle compresse a rilascio immediato.

Ad esempio il trattamento della schizofrenia, nella fase di mantenimento, ha un costo che varia da 1,69 a 5,23 €/die (150 - 750 mg) con Seroquel® e da 3,50 a 4,72 €/die con Seroquel® R.P. calcolato tenendo conto del prezzo ex-factory.

#### Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta su Pubmed e sulla Cochrane Library ha consentito di reperire 17 RCT che hanno valutato la quetiapina nella formulazione a rilascio prolungato (Que-RP) in diversi ambiti clinici quali il trattamento della schizofrenia, dei disturbi affettivi, del disturbo d'ansia generalizzata e la valutazione del profilo di sicurezza.

Tra questi si riportano in sintesi i risultati di alcuni degli studi principali:

- RCT, multicentrico, doppio cieco che aveva l'obiettivo di valutare efficacia e tollerabilità di quetiapina RP verso placebo e identificare range-dose clinicamente rilevante per Que-RP; sono stati anche valutati il profilo di tollerabilità di Que-RP.<sup>5</sup>

Sono stati arruolati 588 pazienti affetti da schizofrenia in fase acuta, randomizzati a ricevere Que-RP alle dosi di 400, 600, o 800 mg/die in monosomministrazione serale, quetiapina a rilascio immediato (Que-RI) 400 mg/die in due somministrazioni o placebo per 6 settimane.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Endpoint primario dello studio è la riduzione media rispetto al baseline dei sintomi positivi e negativi (PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale).

Principali risultati: il 76% dei pazienti ha completato lo studio.

La riduzione media, rispetto al placebo, dei sintomi positivi e negativi è risultata essere statisticamente significativa per tutte le dosi Que-RP e Que -RI verso placebo ( $p < 0,001$ ).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, si è osservata una frequenza di eventi avversi di intensità lieve e moderata maggiore nel gruppo Que-RP vs placebo, comparabile con Que-RI. I principali eventi avversi per Que-RP e Que-RI sono stati sonnolenza e vertigini.

- RCT verso placebo che con l'obiettivo di valutare l'efficacia di Que-RP a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute psicotiche in corso di schizofrenia. Sono stati arruolati 327 pazienti affetti da schizofrenia in fase stabile che hanno ricevuto Que-RP ( titolazione di 300 mg il 1° gg, 600 mg il 2°gg, seguita da dose flessibile tra 400 e 800 mg) per 16 settimane. I pazienti clinicamente stabili per almeno 4 mesi sono stati randomizzati al trattamento con dosi flessibili di Que-RP tra 400 e 800 mg/die o placebo. <sup>6</sup>

Endpoint primario: tempo intercorrente dalla randomizzazione alla prima ricaduta psicotica. Pianificate analisi ad interim dopo 45 e 60 ricadute e analisi finali dopo 90 ricadute, con tempo massimo di trattamento di 1 anno. Lo studio è stato interrotto precocemente per ragioni etiche: l'analisi ad interim ha mostrato una differenza nelle ricadute molto significativa a favore della Que-RP rispetto al placebo (10.7% Que-RP vs 41.4% placebo;  $p < 0.001$ ).

L'incidenza di eventi avversi è simile per Que-RP e placebo (18% e 21% rispettivamente); 1% in ciascun gruppo ha sospeso il trattamento a causa degli eventi avversi.

- RCT, doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 61 centri USA, che ha arruolato 280 pazienti (18-65 anni) con diagnosi di disturbo bipolare I e II, recente episodio depressivo secondo DSM-IV, con o senza rapidi cicli. 7 I pazienti sono stati randomizzati a Que-RP 300 mg/die in monosomministrazione o placebo per 8 settimane. L'endpoint primario è la variazione alla 8° settimana, rispetto al baseline, nel total score MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) verso placebo. <sup>7</sup>

Endpoint secondari: variazione alla 8° settimana, rispetto al baseline, di total score MADRS nei sottogruppi di pazienti per diagnosi e decorso, tasso di risposta (riduzione  $\geq 50\%$  total score MADRS), tasso di remissione (MADRS  $\leq 12$ ), CGI-BP-C, CGI-BP-S.

Principali risultati: si è osservato un miglioramento significativo nel punteggio MADRS nel gruppo trattato con Que-RP rispetto al baseline maggiore rispetto a quello osservato nel gruppo placebo ( $p < 0.001$ ).

La percentuale di pazienti che alla 8° settimana presentano una risposta al trattamento o una remissione è significativamente superiore nel gruppo Que-RP ( $p < 0.001$ ) rispetto al placebo ( $p < 0.05$ ).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi osservati per Que-RP sono prevalentemente la sonnolenza (52% vs 13%), secchezza delle fauci (37% vs 7%) e aumento appetito (12% vs 6%).

Si è osservato un aumento di peso, con un aumento medio di 1.3 Kg ; il 8,2% dei pz presenta aumento di peso  $\geq 7\%$ . Non sono stati segnalati eventi avversi associati a mania o ipomania.

Esiste anche uno studio multicentrico (147 centri), in aperto che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità dello switch a Que-RP in pazienti con storia di efficacia subottimale o problemi di tollerabilità durante precedenti trattamenti con antipsicotici; durata: 12 settimane. <sup>8</sup>

Sono stati arruolati 477 pazienti con schizofrenia sottoposti a switch da precedente trattamento antipsicotico mediante titolazione crociata della durata di 4 giorni; il protocollo di switch prevedeva la sospensione progressiva del precedente trattamento e l'introduzione di Que-RP alle dosi di 300 mg il 1° giorno, 600 mg il 2°, fino a 800 mg dal 3° con flessibilità della dose in range da 400 a 800 mg/die.

L'endpoint primario è la percentuale di pazienti con miglioramento clinico valutato con CGI-CB (Clinical Global Impression - Clinical Benefit).

Principali risultati: il 77.6% dei pazienti con switch a Que-RP ha completato il trattamento; il 62.8% dei pazienti ha raggiunto endpoint primario riportando miglioramenti clinici CGI-CB ( $p < 0.0001$ ).

Il beneficio clinico è stato maggiore per i pazienti passati a Que-RP nel caso in cui fosse stata rilevata insufficiente tollerabilità della precedente terapia (58.2% olanzapina, 64.8% risperidone, 56.3% altri AP).

### Discussione:

Da una breve discussione dei dati presentati è emersa la decisione di inserire nel PT AVEN la nuova formulazione in compresse a rilascio prolungato di quetiapina.

La nuova formulazione infatti, oltre ad avere le stesse indicazioni registrate e ad avere dimostrato un'efficacia sovrapponibile alle compresse a rilascio immediato, presenta il vantaggio di poter essere somministrata una sola volta al giorno e consentire una titolazione della dose più rapida.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte e sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN la nuova formulazione in compresse a rilascio prolungato del principio attivo quetiapina.

**Bibliografia:**

1. Seroquel. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Seroquel RP. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Moller HJ et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 Mar;23(2):95-105.
4. Figueroa C. et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (2009) 199–204
5. Kahn RS et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 832-42.
6. Peuskens J et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebocontrolled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 11
7. Suppes T. et al. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010, 121 (1-2), 106-15
8. Ganesan S. et al. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008, 24, 21-32

**- azitromicina collirio**

Per ragioni di tempo si decide di rinviare l'argomento alla prossima riunione.

**IV. Analisi delle classi V - Vari**

Vengono analizzate le proposte elaborate dalla Segreteria Scientifica, che i presenti approvano ultimando in questo modo la revisione del PT AVEN, che dovrà essere definitivamente approvato nel corso delle riunioni del mese di settembre.

**V. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci**

La CRF, nel corso della riunione del 13 maggio us ha adottato le seguenti decisioni:

**- B01AC22 Prasugrel os A PT/RER. Inclusione in PTR con limitazioni (Documento PTR n. 102).**

La prescrizione di prasugrel è vincolata alla compilazione del Piano Terapeutico regionale (allegato al Documento PTR n.102), da parte dei Centri di cardiologia dotati di emodinamica che eseguono l'angioplastica percutanea al paziente, modificato rispetto al PT AIFA (G.U. n. 27 del 3/2/2010) in coerenza con le indicazioni riassunte in precedenza nel presente verbale;

**- Accoglimento all'interno del PTR del documento "Linee guida terapeutiche: Trattamento dell'epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)"**

elaborato dal gruppo di lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci per l'Epatite cronica B (Documento PTR n. 103)

**VI. Varie ed eventuali**

La Dr.ssa Riccò riferisce ai presenti che il 30 giugno us si è tenuta la giornata di incontro tra la Commissione Regionale del Farmaco e le Commissioni del Farmaco locali della Regione Emilia Romagna presso la Sala Avis "Casa del donatore" situata in via dell'Ospedale a Bologna.

Dato che la maggior parte dei componenti della CF AVEN non ha potuto partecipare per lo scarso preavviso con cui è stata comunicata la data dell'incontro, la Dr.ssa Riccò chiede a coloro che hanno partecipato, e che sono presenti oggi, di riferire in sintesi i principali aspetti della giornata.

La riunione si chiude alle 18.30

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.

ALLEGATO – Scheda di prescrizione omalizumab

SCHEDA TERAPEUTICA PER PRESCRIZIONE DI OMALIZUMAB

Ambulatorio/U.O.: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

C. di Prelievo : \_\_\_\_\_

Cognome.....	Nome.....
Data di nascita.....	Comune di residenza.....
Cod.fiscale.....	

**NUOVO PAZIENTE**

Farmaco richiesto: **Omalizumab** (XOLAIR<sup>®</sup>, 150 mg soluz. iniett. sottocute)

Dose e durata previste: \_\_\_\_\_

**Sono candidati al trattamento i pazienti con asma medio-grave**

IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO MASSIMALE PER IL LIVELLO DI GRAVITÀ DELLA MALATTIA ASMATICA E CHE RICHIEDANO L'USO DI STEROIDI SISTEMICI (INDICARE I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI UTILIZZATI COMPRESI GLI STEROIDI PER VIA SISTEMICA):

Dose media giornaliera di steroide inalatorio:

\_\_\_\_\_

Steroide sistemico impiegato (dose e durata della terapia negli ultimi 6 mesi):

\_\_\_\_\_

**con la seguente risposta clinica ai trattamenti sopradescritti:**

FEV<sub>1</sub> (VALORE MEDIO IN CORSO DI TRATTAMENTO MASSIMALE): \_\_\_\_\_

NECESSITÀ DI RICORRERE AL TRATTAMENTO SINTOMATICO - RESCUE-DOSE - (PER LA VERIFICA E ACCERTAMENTO DI ASMA NON CONTROLLATA):

Numero medio di somministrazioni giornaliere \_\_\_\_\_

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Numero di ricoveri negli ultimi 6 mesi per riacutizzazione della patologia: \_\_\_\_\_

Sintomatologia presente: \_\_\_\_\_

**PROSEGUIMENTO DI TERAPIA**

Farmaco richiesto: **Omalizumab** (XOLAIR<sup>®</sup>, 150 mg soluz. iniett. sottocute)

Dose e durata previste: \_\_\_\_\_

**Criteri per proseguire il trattamento**

INDICARE IN QUALI TERMINI È STATO EVIDENZIATO IL MIGLIORAMENTO CLINICO DEL PAZIENTE:

Steroide sistemico impiegato (dose e durata della terapia negli ultimi 6 mesi): \_\_\_\_\_

N. di somministrazioni giornaliere dei farmaci "al bisogno" (terapia di salvataggio):  
\_\_\_\_\_

N. di ricoveri negli ultimi  2mesi -  4mesi -  6mesi: \_\_\_\_\_

Eventuali effetti collaterali incorsi durante il trattamento: \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico richiedente

-----

**In presenza dei precedenti criteri, il Nucleo Operativo Provinciale**

**AUTORIZZA/NON AUTORIZZA**

**l'inizio/proseguimento della terapia nel paziente [n.n.] per \_\_\_\_ mesi**

**(l'autorizzazione al trattamento dovrà avere una durata non superiore ai 6 mesi e dovrà essere rinnovata in caso di prosecuzione di terapia, come previsto dal presente modulo).**

***Si prega di allegare al presente modulo anche la Scheda di prescrizione (nella quale sono individuati i requisiti di eleggibilità dei pazienti) approvata da AIFA***

*Il NOP, per richieste con reale carattere d'urgenza, avrà cura di rilasciare il parere quanto prima possibile.*

*Tale modulo di richiesta è da ritenersi valido nel periodo ammesso da AIFA con determinazione del 19.11.2008 (G.U. n.280 del 29.11.2008).*