

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 23 Novembre 2010

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

OGGETTO: Verbale riunione 26/10/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Mauro De Rosa, Roberto Esposito, Giuseppe Longo, Sergio Maccari, Nicola Magrini, Enrico Montanari.

Sono presenti Silvia Bessi, Silvia Borghesi, Roberta Giroldini, Susanna Maltoni e Anna Zuccheri in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 26 Ottobre alle ore 14.30 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 28 settembre 2010

II. Presentazione Rapporto OSMED 2009

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

- racecadotril
- ziprasidone
- bexarotene

IV. Analisi della richiesta di rivalutazione del parere espresso su beclometasone/formoterolo (si veda verbale CF AVEN del 27 aprile 2010)

V. Recepimento della decisione della CRF relativa all'inserimento in PTR del p.a. colecalciferolo

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

VII. Varie ed eventuali

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

I. Approvazione del verbale della riunione del 28 settembre 2010

Il verbale viene approvato all'unanimità.

Viene fatto presente che il PT AVEN è pubblicato sul sito internet di AVEN (www.aven-rer.it) ed è già accessibile sia da internet che dalle intranet delle singole Aziende AVEN.

II. Presentazione Rapporto OSMED 2009

La Dott.ssa Marata illustra il Rapporto OSMED 2009, approfondendo in particolare gli aspetti che riguardano l'andamento e la composizione della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera regionale e nazionale, anche in rapporto agli altri paesi europei. Vengono approfonditi consumi e spesa relativi alle classi di farmaci che hanno maggior peso nella composizione della spesa farmaceutica italiana.

La discussione conseguente riguarda principalmente i **farmaci cardiovascolari**: i **farmaci per l'ipertensione e lo scompenso** a fronte dell'aumento delle prescrizioni (+2,3%) registrano una lieve riduzione della spesa (-1,1%) rispetto al 2008. Esiste una certa variabilità tra le regioni del Nord e del Sud sia rispetto alle quantità prescritte che ai costi.

Considerando le singole classi, tra i **betabloccanti** il principio attivo maggiormente prescritto risulta essere il nebivololo, mentre non rientra tra i principi attivi più prescritti il metoprololo che è la molecola con maggiori evidenze di efficacia nel post-infarto.

Gli **ACE-inibitori**, da soli o associati ad un diuretico, risultano essere il sottogruppo maggiormente prescritto in valore assoluto, mentre si riduce la spesa per la disponibilità del generico corrispondente per molti dei

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

principi attivi della classe. L'incremento percentuale più rilevante in termini di prescrizione e spesa riguarda, invece, i **sartani**. I più prescritti risultano essere valsartan e irbesartan, in associazione con idroclorotiazide, mentre il maggior incremento di consumi e spesa per principio attivo rispetto all'anno precedente riguarda olmesartan e losartan.

Viene osservato che nonostante le LG raccomandino di utilizzare i sartani come seconda scelta, in pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori, la prescrizione di questi farmaci risulta elevata, non in linea con le indicazioni delle LG. Questo rappresenta un problema di appropriatezza che coinvolge sia gli specialisti ospedalieri, come induttori della prescrizione, che i MMG e un'importante causa di spesa per il SSN senza alcun vantaggio per la salute dei pazienti. Un ulteriore problema da affrontare è il fatto che attualmente le molecole di sartano maggiormente prescritte sono quelle per cui il brevetto non è ancora scaduto e quindi i costi sono più elevati. In PT AVEN sono presenti 5 sartani e, seppure la loro prescrivibilità sia soggetta a limitazioni, viene riconosciuto che occorrerebbe puntualizzarne le indicazioni d'uso in modo da migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni, sulla linea di quanto già avvenuto anche in altre regioni (es. Regione Toscana). Alcuni componenti della commissione pertanto propongono alla CF di produrre un documento in tal senso.

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

- racecadotril **APPROVATO** solo la formulazione in buste 10 e 30 mg per uso pediatrico

Tiorfix® 16 bst granulato per sosp os 10 mg e 30 mg (uso pediatrico); 20 capsule 100 mg (adulto); Classe C, RR; A07XA04

La richiesta di valutazione **per l'ambito pediatrico** è pervenuta da:

- Dr. Sergio Amarri – Pediatria ASMN RE (dicembre 2008)
- Dr. Marco Manfredi – Pediatria Ospedale di Castelnuovo Monti AUSL RE (aprile 2010)
- Dr. Claudio Zanacca – Pediatria Ospedale di Sassuolo (dicembre 2008).

La richiesta di valutazione nell'adulto è pervenuta dal Dr. Ido Iori U.O. 1° Medicina Interna ASMN RE

Uso in **ambito pediatrico**: l'indicazione proposta coincide:

- in un caso con l'indicazione registrata ovvero "trattamento sintomatico complementare della diarrea acuta nei lattanti (età > 3 mesi) e nei bambini in concomitanza con la reidratazione orale e i consueti rimedi coadiuvanti, qualora si rivelino da soli insufficienti a controllare le condizioni cliniche";
- in un caso ne viene proposto l'impiego nel trattamento di "gastroenteriti acute lievi-moderate in bambini di età compresa tra 3 mesi e 5 anni"
- in un caso l'indicazione non è specificata.

Le motivazioni alla base delle richieste (riportate integralmente) sono le seguenti:

- la massima sensibilità dei bambini alla disidratazione fa sì che la diarrea acuta sia una delle principali cause di morbidità e mortalità in età pediatrica con forte impatto sui costi per il SSN, legati soprattutto alle ospedalizzazioni;
- nel PT non esistono farmaci efficaci nel ridurre/evitare l'ospedalizzazione nelle gastroenteriti acute in età pediatrica
- il farmaco rappresenta una novità terapeutica

I clinici richiedenti forniscono una stima del numero di pazienti da trattare all'anno variabile da 30-40 a un massimo di 150-200. Uno dei clinici fornisce, inoltre, indicazioni riguardo alla tipologia di pazienti da trattare: "pazienti afferenti al pronto soccorso per una diarrea acuta senza grave disidratazione, in cui si tenta, tramite un antisecretivo adeguato per l'età, di evitare l'ospedalizzazione e di ridurre la durata della diarrea".

Uso **nell'adulto**: l'indicazione proposta coincide con quella registrata ovvero "trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti". Non è specificata la motivazione alla base della richiesta. Il clinico richiedente stima che il numero di pazienti da trattare sia di 10-15 all'anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Tiorfix® è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia dal 10 settembre 2007.

La posologia nel bambino è di 1,5 mg/kg per somministrazione, 3 volte/die. Il trattamento va proseguito finché non si registrano due evacuazioni normali, comunque senza superare i 7 giorni di terapia.

Nell'adulto la posologia iniziale è di 1 capsula in qualsiasi momento del giorno; poi 3 volte/die preferibilmente prima dei pasti principali. Anche nell'adulto il trattamento non deve superare i 7 giorni.

Racecadotril è un profarmaco che, idrolizzato al suo metabolita attivo, il tiorfano, inibendo le encefalinasi presenti nell'intestino tenue, prolunga a livello dell'epitelio intestinale l'effetto antisecretorio delle encefaline

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

endogene. Tale effetto, mediato dai recettori δ (iperespressi in corso di processi infiammatori), è particolarmente importante nella diarrea.¹

Dopo somministrazione orale il farmaco viene rapidamente assorbito. Il tempo all'inizio dell'inibizione dell'encefalina plasmatica è di 30 min. Solo circa l'1% della dose somministrata viene distribuita nei tessuti. Non passa la barriera ematoencefalica. Si lega per il 90% alle proteine plasmatiche. Il picco d'inibizione dell'encefalina plasmatica è raggiunto in circa 2 ore e corrisponde ad un'inibizione del 90% con una dose di 1,5 mg/kg. L'inibizione dura circa 8 ore. L'emivita è di circa 3 ore. Racecadotril viene rapidamente idrolizzato nel metabolita attivo, a sua volta trasformato in metaboliti inattivi. Viene escreto sotto forma di metaboliti inattivi prevalentemente per via renale e, in misura minore, per via fecale.¹

Nel PT AVEN come antipropulsivo è presente la loperamide (ATC A07DA03) capsule 2 mg (attualmente è disponibile la specialità Dissenten®). La loperamide è autorizzata per il trattamento sintomatico della diarrea acuta e delle riacutizzazioni della diarrea cronica **negli adulti** ed è controindicata nei bambini al di sotto dei 12 anni.

In PTR è stata inserita da giugno 2010 la sola formulazione di racecadotril in granulato per uso pediatrico, con la seguente limitazione: "trattamento dei casi più gravi di diarrea nei bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 4 anni. Nella fascia di età 4-12 anni, la CRF limita l'impiego del racecadotril granulato a **singoli casi** di particolare gravità, in quanto mancano dati probanti per bambini di età superiore ai 4 anni (è disponibile un solo studio non controllato in bambini di età fino a 10 anni) e la loperamide è autorizzata per i soli pazienti adulti". Le evidenze a supporto della decisione di introdurre il farmaco con tali limitazioni sono approfondite nella scheda regionale² in cui la CRF sottolinea comunque l'importanza di reidratazione e rialimentazione precoce come trattamenti di prima scelta della diarrea acuta.

Per quanto riguarda il trattamento della diarrea acuta dell'adulto, nella scheda CRF si ricorda come racecadotril non si sia dimostrato più efficace della loperamide che rappresenta il trattamento di riferimento, più vantaggioso dal punto di vista economico.

La tabella seguente riporta un confronto dei costi/die per la terapia nell'adulto con racecadotril vs loperamide e il costo/die del trattamento per un bambino di 25 kg con il solo racecadotril. I costi sono calcolati considerando il prezzo al pubblico:

Specialità	Costo/die (prezzo al pubblico)
Racecadotril 300 mg/die (adulti)	1,73 €
Loperamide 16 mg/die (adulti)	1,61 €
Racecadotril 90 mg/die (bambini 25 kg)	2,26 €

Analisi delle evidenze disponibili in ambito pediatrico:

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 3 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.³⁻⁵

Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati, unendo i risultati delle ricerche su Pubmed e su Cochrane Library si sono ottenute 2 Revisioni sistematiche non Cochrane e 5 RCT. Dei 5 RCT⁶⁻¹⁰, 2 hanno confrontato racecadotril associato a terapia reidratante orale (ORT) vs la sola ORT^{6,7}, 2 racecadotril + ORT vs placebo + ORT^{8,9} e uno racecadotril vs loperamide.¹⁰

La più recente¹¹ delle 2 revisioni sistematiche ha valutato racecadotril rispetto a placebo o nessun intervento in bambini con diarrea acuta e ha incluso 3 dei 5 studi reperiti nella ricerca bibliografica.⁷⁻⁹ Due RCT^{8,9} dei 3 inclusi erano stati condotti in bambini ospedalizzati mentre il terzo comprendeva anche pazienti ambulatoriali⁷. In 2 RCT era stato valutato l'agente eziologico che era risultato, rispettivamente, nel 46% e nel 54% dei casi HRV.^{8,9} Racecadotril, in aggiunta ad ORT, in bambini da 3 mesi a 4 anni ha ridotto il volume dell'output fecale nelle prime 48 ore di trattamento più del controllo, indipendentemente dal fatto che la diarrea fosse o meno causata da Rotavirus (HRV). [In uno studio⁸, l'output fecale a 48 ore nel campione complessivo di bambini era di 9 g/h per racecadotril vs 15 g/h con placebo; 8,50 g/h vs 19,00 g/h nei bambini con diarrea da HRV +. Nell'altro studio⁹, l'output fecale era di 92 ± 12 g/kg con racecadotril vs 170 ± 15 g/kg con placebo nella popolazione complessiva dei bambini arruolati e di 105 ± 17 g/kg vs 195 ± 20 g/kg nei bambini con diarrea HRV +]. Anche la durata della diarrea (esito valutato nei 3 RCT) è stata inferiore con racecadotril (in un RCT⁷ è stata di 97,2 h ± 36 h con racecadotril + ORT vs 138 ± 42 h con sola ORT; in un altro RCT⁹ è stata di 28 h nei bambini trattati col farmaco, indipendentemente dal fatto che la diarrea fosse o meno causata da HRV, vs 52-72 h con placebo, rispettivamente nei bambini con diarrea HRV- e con diarrea HRV+); in 1 RCT⁸ è stato valutato il recovery time inteso come termine della terapia che viene riportato come simile per i 2 gruppi: l'88% dei bambini di sesso maschile e il 79% delle bambine ha avuto un recovery time inferiore o uguale a 5 giorni con racecadotril vs rispettivamente il 90% e l'82% con placebo.¹¹ Nei bambini trattati con racecadotril si è, inoltre, ridotta la quantità di soluzione reidratante utilizzata rispetto al placebo (-200 ml al giorno 2; esito valutato in 1 RCT⁹) e il ricorso a visita medica nei 7 gg dall'inizio del trattamento (RR

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

0,39, 95% IC 0,18-0,8) nell'unico RCT⁷ che comprendeva anche pazienti ambulatoriali. Nei 2 RCT^{8,9} in cui è stata valutata, la % di guarigione al 5° giorno non è invece risultata migliore (RR 1,1) rispetto al controllo.¹¹ La frequenza di eventi avversi è risultata simile con racecadotril rispetto al controllo in tutti gli studi inclusi nella revisione, così come simile è risultata la frequenza di interruzione del trattamento.¹¹ Gli eventi avversi più frequenti sono stati vomito e febbre.¹¹ Gli altri 2 studi reperiti non sono stati inclusi nella revisione, uno⁹ perché successivo alla sua pubblicazione e l'altro perché prevedeva il confronto con un trattamento attivo (loperamide).¹⁰

Nel primo, un RCT in aperto a gruppi paralleli, racecadotril in associazione con terapia reidratante orale è stato confrontato con la sola ORT in 189 pazienti pediatrici ambulatoriali di età compresa tra 3 e 36 mesi con gastroenterite acuta.⁹ La posologia utilizzata è stata di 10 mg ogni 8 h nei pz di peso < 9 Kg, 20 mg ogni 8 h nei pz di peso 9-13 Kg, 30 mg ogni 8 h in pz di peso >13 Kg. Il trattamento è stato continuato fino a guarigione, comunque per non oltre 7 giorni. Il numero di scariche nelle prime 48 ore dall'inizio del trattamento (endpoint 1°) non è risultato significativamente differente tra i due gruppi (3,8 con racecadotril + ORT vs 4,1 con sola ORT), così come sono risultate simili durata della diarrea (durata media 4,7 giorni nel gruppo trattato con sola ORT vs 4,0 giorni con racecadotril + ORT; p=0,15) e il numero di visite urgenti dal medico di base (endpoint 2°).⁹

Nel secondo studio, un RCT¹⁰ multicentrico, in doppio cieco, doppio placebo, condotto su 102 pazienti pediatrici ambulatoriali di età compresa tra 2 e 10 anni, con diarrea acuta, racecadotril (1,5 mg/Kg x 3/die) è stato confrontato con loperamide 0,03 mg/kg x 3/die (una posologia di poco inferiore a quella prevista di 0,1 mg/kg/die).^a Il trattamento veniva continuato fino a guarigione. Non si sono registrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nel numero di scariche prima della remissione completa (endpoint 1°) (2,7 con racecadotril vs 2,1 con loperamide), né relativamente ai due end-points secondari ovvero la durata della diarrea (10,7 ore con racecadotril vs 8,8 ore con loperamide) e le recidive (22% con racecadotril vs 19% con loperamide) dopo guarigione. L'11,5% dei bambini trattati con racecadotril e il 22% dei bambini trattati con loperamide ha manifestato eventi avversi durante il trattamento; il vomito è stato in generale l'effetto avverso segnalato con maggior frequenza (4 pazienti con racecadotril e 5 con loperamide). Nel gruppo trattato con loperamide si è registrata una maggiore incidenza di stitichezza (58% dei pazienti vs 36,5% con racecadotril, p=0,03), anche se la durata media è stata sovrapponibile (1,6 giorni con loperamide e 1,8 giorni con racecadotril).¹⁰

Secondo la linea guida ESPGHAN/ESPID¹² sul trattamento della diarrea acuta del bambino il racecadotril può essere preso in considerazione (livello della raccomandazione IIB) ma viene espressa la necessità di studi prospettici adeguati che valutino efficacia e sicurezza del farmaco nel bambino non ospedalizzato: i dati a favore dell'efficacia del farmaco nel ridurre l'output fecale rispetto a placebo o a nessun trattamento derivano infatti da studi che hanno arruolato perlopiù pazienti pediatrici ospedalizzati.

Analisi delle evidenze disponibili nell'adulto:

La ricerca bibliografica condotta sulla banca dati PubMed ha reperito 9 referenze bibliografiche, di cui: 1 RCT¹³ che ha confrontato racecadotril vs placebo in pazienti con diarrea da colera; 2 RCT^{14,15} che hanno confrontato racecadotril vs placebo in pazienti con diarrea acuta; 1 RCT¹⁶ che ha confrontato racecadotril con un trattamento a base di *Saccaromyces boulardii*; 5 RCT¹⁷⁻²¹ che hanno confrontato racecadotril con loperamide in pazienti con diarrea acuta, di cui uno¹⁷ che ha arruolato esclusivamente pazienti anziani (età media 82,9 anni).

Sono stati presi in esame solamente gli RCT di confronto con loperamide che rappresenta attualmente l'antisecretivo di riferimento per il trattamento della diarrea acuta dell'adulto. Nel complesso, gli studi hanno arruolato 1.293 pazienti adulti con diarrea acuta (almeno 3 scariche al giorno con una durata media di 1,5 giorni), di cui 648 trattati con racecadotril (100 mg x 3/die) e 645 trattati con loperamide a regimi posologici vari.¹⁷⁻²¹ Non sono risultate differenze clinicamente significative tra i due farmaci nel controllo dei sintomi associati alla diarrea. Tuttavia, racecadotril si è associato ad una maggiore riduzione del dolore e della distensione addominali e ad una minore frequenza di stitichezza.¹⁷⁻²¹

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- le evidenze disponibili **in campo pediatrico** indicano che racecadotril sembra ridurre l'output fecale e il consumo di soluzione reidratante, tuttavia nessuno dei 2 RCT che ne hanno valutato l'impiego

^a Il confronto è stato possibile poiché all'epoca in cui lo studio è stato condotto (la pubblicazione risale al 1999) la loperamide era autorizzata anche nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- esclusivamente in bambini ospedalizzati ha valutato se il trattamento comportasse benefici in termini di riduzione della durata dell'ospedalizzazione;
- non esistono evidenze di riduzione del numero di ricoveri in pazienti pediatriche con diarrea acuta in seguito alla somministrazione di racecadotril;
 - l'obiettivo dichiarato in una delle richieste di inserimento del farmaco in PT AVEN è quello di evitare con la sua somministrazione l'ospedalizzazione dei pazienti pediatriche afferenti al Pronto Soccorso e ridurre la durata della diarrea. Il bambino verrebbe inviato al proprio domicilio con una prima dose del farmaco e una prescrizione per la prosecuzione della terapia a domicilio. Il farmaco è in fascia C e il costo di un trattamento tenendo conto anche dell'acquisto della soluzione reidratante supererebbe i 20 euro. La spesa elevata rischia di spingere il genitore ad acquistare il farmaco ritenendolo prioritario rispetto alla soluzione reidratante che rappresenta, invece, il trattamento di prima scelta della diarrea acuta;
 - nessuna delle richieste pervenute prevede di impiegare racecadotril nei bambini con diarrea grave, a rischio di disidratazione, che richiedono l'ospedalizzazione e sono di fatto quelli per i quali il farmaco è stato inserito in PTR;
 - nell'adulto racecadotril non si è dimostrato più efficace di loperamide, già presente in PT AVEN e più conveniente sia per la disponibilità del generico che per il prezzo d'acquisto attuale.

Pertanto la **decisione della CF AVEN** è la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili ed in considerazione del fatto che nel PTR (vincolante per il PT AVEN) racecadotril è stato inserito esclusivamente per il trattamento di casi gravi di diarrea in pazienti pediatriche da 3 mesi a 4 anni e di singoli casi di diarrea grave in pazienti pediatriche con età compresa tra 4 e 12 anni, la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN della formulazione di racecadotril in granulato (bustine da 10 e 30 mg) per uso pediatrico **limitatamente a "casistiche di diarrea grave in pazienti pediatriche ospedalizzati"** e **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento di racecadotril 100 mg capsule (da utilizzarsi nell'adulto) in PTR.

Bibliografia

1. Tiorfix. Scheda tecnica. Banca dati Codifa, aggiornamento Luglio 2008
2. http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/prontuario_rer/PTR/3_allegati/104_racecadotril.pdf
3. Racecadotril. Scheda UVEF, 29 ottobre 2008.
4. Racecadotril. *IsF*, agosto 2007.
5. Racecadotril. *Dialogo sui Farmaci* 2008; 30-1.
6. Santos M, et al. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr.* 2009;155(1):62-7.
7. Cojocar B. et al. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children. *Arch Pediatr.* 2002; 9(8):774-9
8. Cézard JP. Et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology.* 2001;120(4):799-805.
9. Salazar-Lindo E. et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med.* 2000;343(7):463-7.
10. Turck D et al. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 6:27-32.
11. Szajewska H et al. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:807-13.
12. Guarino A et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *JPGN* 2008; 46:S81-S122.
13. Alam N. et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomised, controlled clinical trial *Gut* 2003; 52:1419-23.
14. Baumer P. et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea *Gut* 1992; 33:753-8.
15. Hamza et al Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults *Aliment pharmacol ther* 1999 13 (6) 15-9.
16. Moraes E et al. A multicentric, randomised, investigator-blind, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of Racecadotril versus *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Revista brasileira de Medicina* 2001 58 (1-2) 65-74.
17. Gallelli L et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis *Eur.J Clin Pharm* 2010 66(2) 137-44.
18. Wang HH et al A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults *World J Gastroenterol* 2005 11(10) 1540-3.
19. Prado D. et al A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (6):656-61.
20. Vetel JM et al. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(6):21-6.
21. Roges J et al. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide *Scand J Gastroenterol* 1993;28(4):352-4.

- ziprasidone: **NON APPROVATO**

Zeldox[®] 56 capsule da 40 mg e da 60 mg; Classe A RR PHT Piano Terapeutico; N05AE04

La richiesta di valutazione è pervenuta da:

- Prof. Mario Amore – U.O. Psichiatria Dipartimento Neuroscienze Università di Parma (giugno 2009)

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

- Prof. Marco Rigatelli – U.O. Psichiatria Ospedaliero-Universitaria Modena Centro Dipartimento Salute Mentale AUSL Modena (ottobre 2009).

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata ovvero "trattamento della schizofrenia e degli episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare". La posologia proposta coincide con quella registrata: 120-160 mg/die, per via orale in 2 somministrazioni in corrispondenza con i pasti principali che devono essere di almeno 500 Kcal.

Le motivazioni alla base delle richieste possono essere sintetizzate come segue:

ziprasidone è un antipsicotico appartenente alla classe delle benzotiazolpiperazine che per il profilo di attività recettoriale [antagonista verso i recettori 5HT_{2A} e 5HT_{1D} (attività antidepressiva) e verso i recettori 5HT_{2C} (cognizione-umore); agonista parziale verso i recettori 5HT_{1A} (attività antidepressiva ed ansiolitica); inibitore moderato del reuptake di serotonina e noradrenalina; affinità modesta per recettori M₁, H₁ e alfa₁] associa l'azione antipsicotica (aumento rilascio dopamina prefrontale per attivazione noradrenergica) ad un'azione antidepressiva, da cui ne deriva un possibile impiego sulla sintomatologia negativa della schizofrenia, sia nelle forme esordienti che in forme cronicizzate. Per lo stesso motivo, gli effetti indesiderati, in particolare disturbi extrapiramidali, galattorrea e ginecomastia, incremento ponderale e dismetabolismi, hanno una frequenza bassa rispetto ad altri antipsicotici.

Solo in una delle 2 richieste il clinico riporta che intende trattare i pazienti secondo l'indicazione proposta per l'inserimento del farmaco in PT AVEN, facendo riferimento per la stima numerica ai resoconti per diagnosi annuale nella documentazione prodotta dal Dipartimento di Salute Mentale di appartenenza, senza riportare esplicitamente il numero di pazienti che intende trattare. Nell'altra richiesta non è riportata alcuna indicazione in merito a tipologia e numero di pazienti da trattare per anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Zeldox[®] è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia da maggio 2009.¹

E' indicato per il trattamento della **schizofrenia** negli **adulti** e per il trattamento di **episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare** negli **adulti** e nei **bambini ed adolescenti** (di età compresa tra 10 e 17 anni).¹

La posologia autorizzata per la formulazione orale nell'**adulto** per il **trattamento acuto** della schizofrenia e della mania bipolare è di 40 mg due volte al giorno, aumentabile, se necessario, sino ad un massimo di 80 mg due volte al giorno. Nella terapia di **mantenimento** la posologia è la minima efficace, in genere 20 mg due volte al giorno.¹ Nei soggetti con età ≥ 65 anni può essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa in base ai dati clinici; non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità renale, mentre occorre ridurre il dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica.¹

Nei **pazienti pediatrici** (età 10-17 anni) la dose raccomandata nel **trattamento degli episodi acuti della mania bipolare** è una singola dose da 20 mg ai pasti il 1° giorno di trattamento. Successivamente il farmaco deve essere somministrato in due dosi giornaliere ai pasti, titolando la dose nell'arco di 1-2 settimane fino a 120-160 mg/die nei pazienti con peso ≥ 45 kg oppure 60-80 mg/die per i pazienti con peso <45 kg.¹ Le dosi successive devono essere aggiustate in base alle condizioni cliniche del singolo paziente nell'ambito di un range posologico di 80-160 mg/die per i pazienti con peso ≥ 45 kg, 40-80 mg/die per i pazienti <45 kg.¹

Ziprasidone è un antagonista dei recettori serotoninergici 5HT_{1D}, 5HT_{2A} e 5HT_{2C} e di quelli dopaminergici di tipo 2 (D₂).¹ E', invece, un agonista dei recettori 5HT_{1A}. Inibisce, inoltre, il reuptake neuronale di noradrenalina e serotonina.¹

E' metabolizzato attraverso 2 principali vie metaboliche: l'aldeide ossidasi (per circa 2/3 del suo metabolismo), per la quale non sono noti inibitori rilevanti dal punto di vista clinico, ed il sistema del CYP450 (circa 1/3 del metabolismo è mediato dall'isoenzima CYP3A4).¹

Le reazioni avverse più comuni associate al farmaco negli studi clinici sono state sedazione, acatisia, disturbi extrapiramidali e capogiri negli adulti e sedazione, sonnolenza, cefalea, astenia e nausea nei bambini.¹ Ziprasidone ha causato sia negli adulti che nei bambini un prolungamento lieve-moderato e dose-correlato dell'intervallo QT.¹ Il farmaco è pertanto controindicato nei pazienti con prolungamento accertato del tratto QT, sindrome congenita del QT lungo, recente infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, trattamento con farmaci antiaritmici di classe IA e III, trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo QT, bradicardia significativa.¹

Ziprasidone non è presente in PTR. Sia in PTR che in PT AVEN sono presenti gli antipsicotici "atipici" aripiprazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidone.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La tabella riporta un confronto dello schema terapeutico e dei costi giornalieri/annuali tra ziprasidone e gli altri antipsicotici atipici per il trattamento di schizofrenia e degli episodi maniacali o misti del disturbo bipolare nell'adulto già presenti in PT AVEN:

Principio attivo	Dosaggio giornaliero da scheda tecnica	Costo giornaliero al pubblico	Costo annuale al pubblico	Note
Ziprasidone	40-80mg bid	4,48-8,80€	1635-3212€	Piano Terapeutico (PH-T)
Risperidone	4-10mg	1,42-3,21€	518-1171€	Piano Terapeutico (PH-T)
Olanzapina	5-20mg	2,51-10,04€	664-916€	Piano Terapeutico (PH-T)
Quetiapina	150-750mg	2,98-8,80€	1087-3213€	Piano Terapeutico (PH-T)
Aripipazolo	15-30mg	5,02-20,04€	1831-3664€	Piano Terapeutico (PH-T)
Clozapina	200-450mg	1,55-3,54€	567-1293€	Piano Terapeutico (PH-T)+conta e formula leucocitaria

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 3 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.²⁻⁴ Quella effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane Library ha prodotto i seguenti risultati: sono state reperite 2 revisioni sistematiche Cochrane^{5,6} e, per quel che riguarda gli RCT nella banca dati PubMed ne sono stati reperiti 113 nell'intervallo temporale che va dal 1998 al 2010. Dopo aver eliminato le referenze bibliografiche doppie, ne rimangono 81 che hanno valutato l'uso di ziprasidone nella schizofrenia e 12 nel disturbo bipolare.^b

Revisioni sistematiche della letteratura:

La più recente delle 2 revisioni sistematiche Cochrane ha valutato efficacia e sicurezza di ziprasidone rispetto agli altri antipsicotici atipici nel trattamento della schizofrenia, includendo gli RCT condotti sia "in pazienti acuti" che "cronici", pubblicati fino ad aprile 2007.⁶ La revisione ha incluso 9 RCT per un totale di 3.361 pazienti ed ha confrontato ziprasidone verso amisulpride, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidone.⁶ L'esito primario era rappresentato dalla valutazione globale del trattamento, intesa come assenza di una risposta clinicamente rilevante; tra gli esiti secondari vi erano il tasso complessivo di interruzione precoce del trattamento, gli effetti sulla condizione mentale e sulla funzionalità complessiva, sulle capacità cognitive, sulla qualità di vita, sul tasso di ospedalizzazione e la frequenza di eventi avversi.⁶

La percentuale di interruzioni precoci del trattamento è stata, nel complesso, elevata (59,1% circa dei pazienti).⁶ Ziprasidone è stato sospeso più frequentemente rispetto ad olanzapina (5 RCT per un totale di 1937 pazienti; RR di interruzione precoce del trattamento per qualunque causa 1,26 95% CI 1,18-1,35, NNH 7) e a risperidone (3 RCT per un totale di 1029; RR di interruzione precoce per qualunque causa 1,11 95% CI 1,02-1,20, NNH 14), ma non rispetto agli altri antipsicotici di seconda generazione con cui è stato confrontato [RR 1,45 95% CI 0,78-2,70 per il confronto con amisulpride, 1 RCT 123 pazienti; RR 1,00 95% CI 0,66-1,51 vs clozapina, 1 RCT 146 pazienti; RR 0,95 95% CI 0,88-1,03 vs quetiapina, 2 RCT 722 pazienti].⁶

La minor accettabilità di ziprasidone rispetto ad olanzapina sembra dovuta principalmente ad una minor efficacia [RR di interruzione per inefficacia 1,57 95% CI 1,27-1,94 vs olanzapina; 5 RCT 1937 pazienti; PANSS total score: differenza media pesata (MD) 8,32 95% CI 5,64-10,99, 4 RCT per un totale di 1291 pazienti].⁶ Ziprasidone è risultato, inoltre, meno efficace di amisulpride (RR di interruzione del trattamento per inefficacia 4,72 95% CI 1,06-20,98, NNH 8; 1 RCT 123 pazienti) e di risperidone (PANSS total score: MD 3,91 95% CI 0,27-7,55; 3 RCT 1016 pazienti).⁶

In base ai pochi dati disponibili non sembrano esserci differenze significative nella tollerabilità tra ziprasidone e amisulpride o clozapina.

Ziprasidone ha causato aumento del peso meno frequentemente di olanzapina (RR di aumento del peso \geq 7% rispetto al basale 0,20 95% CI 0,14-0,30; 4 RCT 1.708 pazienti), di quetiapina (RR 0,45 95% CI 0,28-0,74; 2 RCT 754 pazienti) e di risperidone (RR 0,49 95% CI 0,33-0,74; 3 RCT 1063 pazienti).⁶ Ha, inoltre, causato meno frequentemente aumento della colesterolemia rispetto ad olanzapina (MD -15,83 mg/dl 95% CI da -25,72 a -5,95 mg/dl, 4 RCT 1.502 pazienti), quetiapina (MD -16,01 mg/dl 95% CI da -23,46 a -8,57 mg/dl, 2 RCT 754 pazienti) e risperidone (MD -8,58 mg/dl 95% CI da -16,04 a -1,11 mg/dl; 2 RCT 767 pazienti).⁶

La frequenza di effetti avversi extrapiramidali è stata leggermente più elevata con ziprasidone rispetto ad olanzapina (RR 1,43 CI 1,03-1,99; 4 RCT 1732 pazienti); inoltre, ziprasidone si è associato ad aumento della

^b Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: "Ziprasidone"[Substance Name] OR "Ziprasidone"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp], "ziprasidone"[Substance Name] OR "ziprasidone"[All Fields] AND "schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp], ziprasidone"[Substance Name] OR "ziprasidone"[All Fields] AND bipolar[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

prolattinemia più frequentemente della quetiapina (MD 4,77 95% CI 1,37-8,16; 2 RCT 754 pazienti) e meno frequentemente di risperidone (MD -21,97 ng/ml CI da -27,34 to -16,60 ng/ml; 2 RCT 767 pazienti). La frequenza di discinesie è risultata inferiore con ziprasidone rispetto a quetiapina (RR 0,70 95% CI 0,51-0,97; 2 RCT 822 pazienti).⁶

Singoli studi clinici nella schizofrenia:

Ziprasidone vs olanzapina.

Uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, di equivalenza, durato 6 settimane, ha confrontato efficacia e sicurezza del trattamento con dosi flessibili di **ziprasidone** (dosaggio medio giornaliero 129,9 mg) ed **olanzapina** (dosaggio medio giornaliero 11,3 mg) in 269 pazienti ospedalizzati con un primo episodio acuto di schizofrenia.⁷ L'esito primario era rappresentato dalla variazione del punteggio sulla scala BPRS (brief psychiatric rating scale: si tratta di una scala usata per la misurazione della riduzione dei sintomi della schizofrenia; compilata dal medico, valuta sintomi generali, positivi e negativi) e il margine di equivalenza era fissato a 3,5 punti di punteggio complessivo sulla scala. A 6 settimane, i 2 farmaci sono risultati equivalenti in termini di efficacia nel migliorare i sintomi e la gravità globale (la variazione del punteggio complessivo sulla scala BPRS è stata simile per i 2 trattamenti).⁷

La frequenza di eventi avversi non è stata significativamente diversa con ziprasidone vs olanzapina (rispettivamente, 46,3% vs 39,8%, ns).⁷ Ziprasidone ha causato meno frequentemente di olanzapina aumento di peso e alterazioni del profilo lipidico nei pazienti trattati.⁷ Nessuno dei 2 farmaci ha causato variazioni significative della glicemia a digiuno rispetto al basale, tuttavia nei pazienti trattati con olanzapina, a differenza di ziprasidone, sono variati alcuni parametri legati al metabolismo del glucosio (insulina plasmatica, C-peptide, HOMA-IR).⁷

Sia nei pazienti trattati con ziprasidone che in quelli trattati con olanzapina è stato riscontrato un aumento del QTc (+6,08 msec e +0,52 msec, rispettivamente; $p < 0,05$). In nessun paziente si è verificato un prolungamento del QTc ≥ 500 msec.⁷

126 pazienti che avevano risposto al trattamento sono stati arruolati in un'estensione in cieco dello studio durata 6 mesi, con l'obiettivo di valutare efficacia e tollerabilità del trattamento a lungo termine con dosi flessibili di ziprasidone vs olanzapina.⁸ Gli endpoint primari erano rappresentati dai punteggi sulla scala BPRS e CGI-S [il Clinical Global Impression severity of illness score valuta la risposta al trattamento nel paziente psichiatrico, utilizzando tre punteggi: gravità della malattia (severity, CGI-S), miglioramento (global improvement, CGI-I) ed efficacia (efficacy)]⁸. Lo studio ha confermato i risultati del precedente: non vi sono state differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti per quanto riguarda gli esiti primari così come per quanto riguarda la tollerabilità: gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati a carico del SNC (50,9% dei pazienti trattati con ziprasidone vs 46,5% con olanzapina); del tratto GI (27,3% dei pazienti trattati con ziprasidone vs 22,5% con olanzapina).⁸

Gli eventi avversi metabolici e nutrizionali si sono confermati come più frequenti con olanzapina (21,8% dei pazienti vs 3,6% con ziprasidone)⁸. Nessuno dei pazienti trattati con ziprasidone ha segnalato eventi avversi cardiovascolari vs 1 paziente nel gruppo olanzapina.⁸ Nel gruppo trattato con olanzapina il peso è aumentato mediamente di 4,97 kg rispetto al basale ($p < 0,01$), mentre nel gruppo trattato con ziprasidone si è ridotto di 0,82 kg ($p = 0,0008$).⁸

Studio CATIE

Obiettivo dello studio CATIE, uno studio indipendente finanziato dal NIMH, randomizzato, in doppio cieco, era di valutare l'efficacia relativa di 4 antipsicotici atipici, olanzapina, risperidone, quetiapina e ziprasidone, in pazienti affetti da schizofrenia, con risposta insoddisfacente ad un precedente trattamento antipsicotico.⁹ In breve, lo studio è consistito di 2 fasi: nella prima i pazienti, in totale 1.493, sono stati randomizzati al trattamento con olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidone, o ziprasidone e sono stati seguiti per un periodo fino a 18 mesi o fino ad interruzione del trattamento per qualunque causa. I pazienti inizialmente randomizzati nella fase 1 a perfenazina sono stati successivamente rirandomizzati al trattamento con uno degli altri antipsicotici utilizzati nella fase 1 per inefficacia.⁹ Tutti i pazienti che durante la fase 1 hanno interrotto il trattamento per problemi di tollerabilità sono entrati nella fase 2 dove sono stati randomizzati al trattamento con un antipsicotico diverso.⁹ Il disegno dello studio prevedeva, inoltre, una terza fase in cui i 99 pazienti che avevano sospeso l'antipsicotico atipico per inefficacia nella fase 1 sono stati ulteriormente randomizzati a clozapina o ad un antipsicotico atipico differente da quello usato in precedenza, tra olanzapina, quetiapina e risperidone.^{10,11} Il principale criterio di valutazione di efficacia nello studio CATIE era rappresentato dal tempo alla sospensione del trattamento per qualsiasi causa, ed è risultato più lungo con risperidone (mediana 7 mesi) e olanzapina (6,3 mesi) che con quetiapina (4 mesi) e ziprasidone (2,8 mesi).⁹ Nella fase 3 il tempo alla sospensione del trattamento per qualsiasi causa è stato significativamente maggiore con clozapina (mediana 10,5 mesi) rispetto a quetiapina (3,3 mesi), risperidone (2,8 mesi) e olanzapina (2,7 mesi).¹¹

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Ziprasidone vs clozapina.

Un altro studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 147 pazienti schizofrenici refrattari ad altri trattamenti, ha confrontato ziprasidone (80-160 mg al giorno) con clozapina (250-600 mg al giorno). Dopo 18 settimane di trattamento, non si sono evidenziate differenze tra i due farmaci nelle misure di esito primarie (miglioramento nella scala PANSS) e secondarie (punteggi nella CGI-S, CGI-I).¹²

Ziprasidone vs aripiprazolo.

Un RCT in doppio cieco, di non inferiorità, durato 4 settimane, pubblicato successivamente alla revisione Cochrane di Komossa et al,⁶ ha confrontato ziprasidone (80-160 mg/die) con aripiprazolo (10-30 mg/die) in 256 pazienti adulti con schizofrenia.¹³ Gli esiti primari erano rappresentati dalla variazione del punteggio CGS-I e del punteggio complessivo sulla scala BPRS. Ziprasidone è risultato non inferiore ad aripiprazolo relativamente alla prima delle 2 misure di esito ma non alla seconda. Il profilo degli effetti avversi è risultato simile per i 2 farmaci; in particolare per entrambi i gruppi di trattamento l'aumento di peso rispetto al baseline è stato di 0,45 kg, così come simili sono risultati gli effetti su profilo lipidico e glicemico. Ziprasidone si è associato ad un prolungamento del QTc maggiore rispetto ad aripiprazolo (9 ms vs 2,5 ms con aripiprazolo).

Studi nel disturbo bipolare:

La maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia di ziprasidone nel disturbo bipolare hanno confrontato il farmaco con placebo, uno solo ha confrontato il farmaco con un trattamento attivo (aloperidolo).

Studi verso placebo.

Due RCT in doppio cieco, controllati con placebo, durati 3 settimane, hanno valutato l'efficacia di ziprasidone (dosaggio 40-80 mg BID) in pazienti ospedalizzati con episodio acuto maniacale o misto.^{14,15} L'esito primario era rappresentato dalla variazione del punteggio MRS e, in uno dei due RCT,¹⁴ anche dalla variazione del punteggio CGI-S, esito secondario nell'altro studio¹⁵. Il farmaco è risultato più efficace del placebo sui sintomi maniacali (punteggio MRS) e nel migliorare il punteggio relativo alla gravità della malattia sulla scala CGI-S. E', inoltre, risultato più efficace nel migliorare il punteggio su altre scale che misurano i sintomi maniacali, depressivi e la funzionalità (Manic Behavior Ideation, HAM-D, MADRS, PANSS, CGI-S, GAF).¹⁵ Il miglioramento si è manifestato dopo 2 giorni di trattamento e si è mantenuto a 3 settimane.

Uno dei 2 RCT¹⁴ è proseguito con una fase di follow-up in aperto durata 52 settimane in cui sono state valutate efficacia e tollerabilità del trattamento a lungo termine con ziprasidone (40-160 mg/die, in 2 somministrazioni) nei pazienti che avevano completato lo studio in acuto.¹⁶ La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento misurata in termini di riduzione del punteggio MRS $\geq 50\%$ è stata dell'86%. Un'analisi condotta per sottogruppi in base al sintomo predominante dell'episodio acuto di disturbo bipolare ha rilevato un tasso di risposte pari all'88% nella sottopopolazione di pazienti in cui era rappresentato dalla mania; al 79% nei pazienti con disturbo misto, dell'84% nei pazienti con manifestazioni psicotiche e dell'88% nei pazienti con manifestazioni non psicotiche.

Studio verso aloperidolo.

Un RCT in doppio cieco durato 12 settimane ha confrontato ziprasidone e placebo con aloperidolo in 438 pazienti adulti con episodio maniacale acuto associato a disturbo bipolare.¹⁷ Lo studio era suddiviso in 2 fasi: una prima della durata di 3 settimane in cui sono stati confrontati ziprasidone (80-160 mg/die) e placebo con aloperidolo (8-30 mg/die). Entrambi i farmaci sono risultati più efficaci del placebo nel migliorare il punteggio sulla scala MRS rispetto al basale, anche se a 3 settimane la percentuale di pazienti responder (riduzione del punteggio MRS $\geq 50\%$ rispetto al basale) era maggiore con aloperidolo rispetto a ziprasidone (54,7% e 36,9%, rispetto al 20,5% del placebo, $p \leq 0,05$ per entrambi i confronti). Nella seconda fase, durata 9 settimane, è stata valutata l'efficacia relativa di ziprasidone (40-160 mg/die) e aloperidolo (4-30 mg/die) nel mantenimento della risposta.¹⁸ Alla visita finale, la risposta al trattamento era conservata nell'88,1% dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 96,3% dei pazienti trattati con aloperidolo. Le interruzioni del trattamento a causa degli eventi avversi sono, tuttavia, risultate più frequenti nel gruppo trattato con aloperidolo (21,1% vs 9,6% con ziprasidone nelle settimane 4-12).

Tollerabilità

Complessivamente se si considera la frequenza gli eventi avversi registrati con ziprasidone è stata sovrapponibile a quella degli altri antipsicotici atipici con cui è stato confrontato mentre la tipologia di questi ultimi ha mostrato delle differenze.⁶⁻¹³

Gli effetti ponderali sono stati in genere modesti e sovrapponibili a quelli di aripiprazolo, a differenza di olanzapina, quetiapina e risperidone che hanno causato più frequentemente aumento di peso. Anche gli effetti su profilo lipidico e glicemico sono risultati sovrapponibili ad aripiprazolo, mentre olanzapina, quetiapina,

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

clozapina e risperidone hanno causato più frequentemente dislipidemie. In uno studio, né ziprasidone né olanzapina hanno modificato il profilo glicemico, mentre il trattamento con olanzapina si è associato a variazione di alcuni parametri legati al metabolismo del glucosio (es. livelli di insulina plasmatica).⁷ Nello studio che ha confrontato ziprasidone con clozapina, ziprasidone ha causato più frequentemente insonnia mentre con clozapina è stata più frequente la sonnolenza.¹² Clozapina ha, inoltre, causato più frequentemente tachicardia e scialorrea.

La frequenza di effetti avversi extrapiramidali è stata leggermente più elevata con ziprasidone rispetto ad olanzapina e quetiapina. Ziprasidone si è associato ad aumento della prolattinemia più frequentemente rispetto a quetiapina e meno frequentemente di risperidone.

Analogamente ad altri antipsicotici atipici ziprasidone ha causato un prolungamento del QTc che non si è associato negli studi alla comparsa di effetti rilevanti dal punto di vista clinico.

Uno studio ha valutato la tollerabilità di un trattamento di 6 settimane con ziprasidone (40-160 mg/die) in 270 pazienti non ospedalizzati con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo provenienti da 3 studi clinici in aperto. I pazienti in trattamento con altri antipsicotici tipici o atipici avevano richiesto lo switch per problemi di tollerabilità o persistenza dei sintomi.¹⁸ Per quanto riguarda la tollerabilità, al termine delle 6 settimane i pazienti hanno riportato un miglioramento statisticamente significativo relativamente ai parametri valutati: peso (-1,8 kg rispetto al precedente trattamento con olanzapina e -0,9 kg rispetto al precedente trattamento con risperidone; nessuna variazione rispetto al precedente trattamento con antipsicotici tradizionali); prolattinemia (riduzione significativa rispetto al precedente trattamento con risperidone e antipsicotici convenzionali) e effetti extrapiramidali (le discinesie sono state poco frequenti dopo lo switch a ziprasidone). Gli eventi avversi riportati più frequentemente con ziprasidone sono stati insonnia, sonnolenza, nausea, ansia, vertigini e xerostomia. L'estensione dello studio (52 settimane, 185 pazienti che avevano completato la prima fase di 6 settimane) ha confermato gli effetti favorevoli sul peso (-9,8 kg e -6,9 kg, rispettivamente nei pazienti in precedenza trattati con olanzapina e risperidone).¹⁹ Questo confronto non comprendeva l'aripirazolo.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- Per quanto riguarda l'efficacia, gli antipsicotici atipici recentemente commercializzati, tra cui aripirazolo e ziprasidone, non sembrano comportare vantaggi clinicamente rilevanti rispetto alle molecole più vecchie.
- nella fase 3 dello studio CATIE lo ziprasidone non è stato incluso tra gli antipsicotici atipici somministrati ai pazienti che hanno interrotto il trattamento per inefficacia essendo risultato inferiore rispetto agli altri antipsicotici di confronto nella fase 1 dello studio
- per quanto riguarda la tollerabilità, ziprasidone comporta un minor aumento di peso rispetto ad altri antipsicotici atipici (es. olanzapina, quetiapina, risperidone) ma non è dimostrato che questo effetto su un endpoint surrogato si traduca in un reale beneficio clinico (minore mortalità cardiovascolare).
- anche aripirazolo (già disponibile in PT AVEN), analogamente a ziprasidone, non ha effetti significativi sul peso.
- per quanto riguarda gli effetti metabolici, ziprasidone analogamente ad aripirazolo, non comporta variazioni significative dei livelli dei lipidi plasmatici e dei parametri legati al metabolismo glucidico, a differenza di altri antipsicotici atipici, quali olanzapina, risperidone e clozapina
- non è noto se il prolungamento del tratto QTc osservato con questo così come con altri atipici comporti un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare. Uno studio postmarketing naturalistico in aperto di grandi dimensioni (18.154 pazienti affetti da schizofrenia) durato 1 anno si è prefisso di valutare gli effetti sulla mortalità non suicidaria del trattamento con ziprasidone vs olanzapina.²⁰ I risultati, pur non evidenziando alcuna differenza tra i 2 trattamenti, sono attualmente disponibili solo sotto forma di abstract congressuale.

Pertanto la **decisione della CF AVEN** è la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili la CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento di ziprasidone 40 e 60 mg capsule in PTR (vincolante per il PT AVEN), poichè il farmaco non aggiunge nulla in termini di efficacia rispetto agli antipsicotici già disponibili mentre in termini di sicurezza le sue caratteristiche sono sovrapponibili a quelle di aripirazolo, già disponibile in PTR e in PT AVEN.

Bibliografia

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

1. Zeldox®. Scheda tecnica Farmadati [accesso ottobre 2010]
2. Ziprasodone. In: La Bussola. IsF aprile 2009
3. Ziprasidone. Dialogo sui Farmaci 2009; (4): 184-5.
4. Ziprasidone. Documento di valutazione a cura di UVEF (09/09/2009).
5. Bagnall AM et al. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001945. DOI: 10.1002/14651858.CD001945
6. Komossa K et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006627. DOI: 10.1002/14651858.CD006627.pub2.
7. Simpson GM et al. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2004; 161:1837-1847.
8. Simpson GM et al. Six-Month, Blinded, Multicenter Continuation Study of Ziprasidone Versus Olanzapine in Schizophrenia. Am J Psychiatry 2005; 162:1535-1538.
9. Stroup TS et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients With chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006; 163:611-622.
10. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00014001>
11. McEvoy JP et al. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. Am J Psychiatry 2006; 163:600-610.
12. Sacchetti E et al. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: The MOZART study. Schizophrenia Research 2009; 113:112-21.
13. Zimbroff D et al. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study. International Clinical Psychopharmacology 2007; 22:363-70.
14. Keck PE et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. J Psychiatry 2003;160:741-8.
15. Potkin SG et al. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25:301-10.
16. Keck PE et al. Long-term safety and efficacy of ziprasidone in subpopulations of patients with bipolar mania. Clin Psychiatry 2009;70:844-51.
17. Vieta E et al. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. J Psychopharmacol 2010; 24:547-58.
18. Weiden PJ et al. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2003;64:580-8.
19. Weiden PJ et al. Long-Term Changes in Weight and Plasma Lipids during Maintenance Treatment with Ziprasidone. Neuropsychopharmacology 2008; 33:985-94.
20. Strom BL et al. The ziprasidone observational study of cardiac outcomes (ZODIAC): findings from a large simple trial of ziprasidone vs. olanzapine in real world use among 18154 patients with schizophrenia. Schizophrenia Res 2010; 117:311.

- bexarotene **NON APPROVATO**

Targretin® 75 mg 100 capsule molli; Classe H, RNRLE (medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialista internista, oncologo, ematologo); L01XX25.

La richiesta di valutazione è pervenuta da:

- Dr. Antonino Musolino, U.O. Oncologia Medica Azienda Ospedaliero-Universitaria PARMA (novembre 2009)

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione terapeutica registrata ovvero "Trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide) in stadio avanzato, refrattari ad almeno un trattamento sistemico precedente".¹ La posologia proposta è di 300 mg/die.¹

Le motivazioni alla base della richiesta consistono nella mancanza di trattamenti alternativi nei pazienti con micosi fungoide in stadio avanzato trattati in precedenza con almeno un trattamento sistemico (es. interferone e/o chemioterapia). I benefici attesi consistono in un miglioramento dei sintomi, nella riduzione dimensionale delle lesioni cutanee e nel prolungamento della progression-free survival.

Il clinico richiedente stima di trattare 1-2 pazienti all'anno, data l'incidenza di micosi fungoide che in Italia è di 0,37 casi/100.000 abitanti.

Note della Segreteria Scientifica

Il bexarotene è un retinoide sintetico che esplica la propria azione biologica attraverso la formazione di legami selettivi e l'attivazione dei tre recettori dei retinoidi X (RXR: α , β , e γ).¹ Questi recettori, una volta attivati, fungono da fattori di trascrizione, regolando processi quali la differenziazione e la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la sensibilizzazione all'insulina. L'emivita varia da 1 a 3 ore; il farmaco si lega > 99% alle proteine plasmatiche.¹

Si ritiene che venga metabolizzato a idrossiderivati dall'enzima CYP3A4 e inattivato per glucuronazione.¹ L'eliminazione avviene prevalentemente per via epatobiliare.¹

E' teratogeno, pertanto è richiesto l'uso di un metodo contraccettivo efficace sia da parte della donna che dell'uomo che assumono il farmaco.¹

La posologia prevista è di 300 mg/m² die (range 4-10 capsule/die). In caso di tossicità è prevista una riduzione del dosaggio a 200mg/m² o a 100 mg/m².¹ Il trattamento va proseguito fino a che perdura il beneficio. Ci sono dati fino a 118 settimane di trattamento.¹

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Targretin® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA (marzo 2001) ed è in commercio in Italia da aprile 2004.

Il farmaco non è presente in PTR.

La tabella seguente confronta i costi annuali di un trattamento con bexarotene rispetto a INF-alfa o metotrexato. I costi sono calcolati per un paziente con una superficie corporea di 1,75 m²:

p.a.	Dose raccomandata	Costo/anno (prezzo d'acquisto ospedaliero)
Bexarotene cp mg 75	525 mg/die (per paz 1,75 m ²)	€ 27.893
INF-alfa	18M x 3 / sett con /senza induzione	€ 11.104 (1° anno) € 8.705 (mantenimento)
MTX	Dose max 37,5 mg bisettimanale	€ 93,60

Analisi delle evidenze disponibili

Attualmente la terapia topica del linfoma cutaneo a cellule T comprende steroidi topici, chemioterapici topici (es. carmustina, mecloretamina), la fototerapia (UVB, PUVA) e, ove disponibile, l'irradiazione con fascio di elettroni (TSEB); la terapia sistemica comprende INF-alfa e retinoidi, da soli o associati e vari regimi di monochemioterapia.²

La ricerca bibliografica effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane Library ha prodotto i seguenti risultati: in PubMed sono stati reperiti 44 RCT, di cui 4 hanno valutato bexarotene nella micosi fungoide; nella Cochrane Library sono stati reperiti 34 RCT e nessuna revisione sistematica.^c Sono stati reperiti 5 articoli sui principali bollettini indipendenti.³⁻⁷

L'efficacia di bexarotene nel linfoma cutaneo a cellule T è stato valutata principalmente in 2 studi di fase II-III in aperto.⁸⁻⁹

Nel primo studio, 58 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) in stadio IA, IB (90%) o IIA (10%) che non avevano risposto ad altri trattamenti (topici: fototerapia, TSERB, chemioterapia topica con carmustina o mecloretamina; sistemici: INF o chemioterapia) o non li avevano tollerati sono stati randomizzati a ricevere uno di 3 dosaggi di bexarotene: 6,5mg/m²; 300mg/m²; 650 mg/m².⁸ Nel corso dello studio i pazienti trattati con il dosaggio basso sono stati spostati a 300mg/m² per inefficacia mentre nei pazienti randomizzati al dosaggio più alto, il dosaggio è stato ridotto inizialmente a 500 mg/m² e quindi a 300 mg/m² per tossicità.⁸ L'efficacia è stata valutata in termini di punteggio PGA [physician's global assessment of clinical condition: viene attribuito un grado da 0 a 6 dove 0 corrisponde ad assenza di malattia ovvero a risposta completa; un punteggio da 1 a 3 corrisponde ad una clearance delle lesioni variabile da un massimo del 90% (grado 1) a un minimo compreso tra 50% e 75% (grado 3) e rappresenta una risposta parziale; 5 corrisponde a nessun cambiamento rispetto al baseline ovvero a malattia stabile e 6 ad un peggioramento rispetto al baseline ≥ 25% ovvero a progressione] e CA (composite assessment of index lesion disease severity: viene attribuito un punteggio alla variazione della gravità della malattia rispetto al baseline tenendo conto di variabili che riguardano dimensione e alcuni sintomi correlati alla malattia: eritema, desquamazione, rilievo delle placche, ipo/iperpigmentazione; 0 corrisponde a risposta completa mentre un valore ≤ 0,5 a risposta parziale)⁸.

I risultati sono stati riportati cumulativamente come tasso di risposta complessiva (parziale + completa) in base all'una o all'altra scala.⁸ Il 54% dei pazienti (95% CI 35%-72%) trattati con bexarotene 300mg/m² ha risposto al trattamento.⁸ Il 98% dei pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi, che nel 71% dei casi sono stati dose-limitanti. Gli eventi avversi più frequenti sono stati: iperlipidemia (79% dei pazienti; dose-limitante nel 43% dei pazienti), mal di testa (47% dei pazienti), ipotiroidismo (40% dei pazienti), astenia (36% dei pazienti) e leucopenia (28% dei pazienti).⁸

Nel secondo studio, 94 pazienti con CTCL in stadio IIB-IVB refrattari ad almeno un trattamento sistemico sono stati randomizzati, dopo un periodo di wash out variabile, a seconda del precedente trattamento a cui erano stati sottoposti, a ricevere 300mg/m²/die o 650 mg/m²/die di bexarotene.⁹ A causa della tossicità, il dosaggio più alto è stato successivamente ridotto a 500 mg/m²/die e quindi a 300mg/m²/die.⁹ Analogamente al primo studio l'esito primario era rappresentato dal tasso complessivo di risposta globale (parziale + completa) secondo i punteggi PGA e CA.⁹ Il 45% e il 55% dei pazienti trattati, rispettivamente, con 300mg/m²/die o un dosaggio superiore di bexarotene ha risposto al trattamento.⁹ La risposta è stata completa nell'1% dei pazienti trattati col dosaggio inferiore e nel 13% dei pazienti che hanno ricevuto un

^c I criteri utilizzati per la ricerca sono stati: Pub Med: bexarotene, Bexarotene AND MF OR mycosis fungoides; Cochrane Library: bexarotene

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

dosaggio più elevato.⁹ Nei pazienti trattati sin dall'inizio con il dosaggio inferiore il tasso di recidive è stato del 36% e la durata mediana della risposta è stata di 299 giorni.⁹ Il 99% dei pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi che sono risultati dose-limitanti nel 66% dei casi. Il più frequente è stato l'iperlipemia (83% dei pazienti).⁹ Il 10% ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, il 34% a causa della progressione della malattia.⁹

Ai pazienti è stata chiesta una valutazione della qualità di vita mediante la somministrazione di un questionario all'ingresso dello studio e poi mensilmente. La qualità di vita è stata considerata dai pazienti immutata rispetto al pretrattamento.¹⁰ L'unico parametro risultato migliorato è stato il giudizio relativo alla malattia che, però, è stato valutato mediante un questionario specifico non validato.¹⁰ Dei 17 decessi verificatisi dall'inizio dello studio, 1 è stato considerato possibilmente correlato al trattamento e 8 sono stati attribuiti a progressione della malattia.⁹

Sicurezza

Sono stati segnalati casi di pancreatite acuta in pazienti trattati con bexarotene sia per CTCL che altre neoplasie; in tutti i casi è stata associata ad un marcato aumento dei livelli della trigliceridemia a digiuno ed è risultata mortale in un caso.¹⁰ Sono, inoltre, state segnalate alterazioni degli enzimi epatici dose dipendenti; 2 pazienti hanno sviluppato colestasi e uno dei 2 è morto per insufficienza epatica.¹⁰ In circa la metà dei pazienti trattati con bexarotene si è sviluppato ipotiroidismo (clinico o subclinico) reversibile.¹⁰ Inoltre, il farmaco ha indotto leucopenia reversibile nel 18% dei pazienti con CTCL trattati con la dose di 300mg/m²/die e nel 43% dei pazienti trattati con dosaggi iniziali più elevati.¹⁰

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- i principali studi a supporto dell'utilizzo di bexarotene nel CTCL sono studi non controllati, in aperto, piuttosto datati e, di fatto, corrispondono a quelli registrativi
- l'endpoint primario non era rappresentato dalla sopravvivenza ma dalla remissione della patologia; inoltre, non sono disponibili confronti con altri trattamenti, topici o sistemici efficaci nell'indurre la remissione del CTCL anche in stadio avanzato (III-IV)
- sono stati segnalati casi di pancreatite e iperlipidemie. Inoltre, il trattamento con bexarotene sembra essere associato alla comparsa di linfomi. Il rischio appare elevato se rapportato alla rarità del CTCL
- nello studio in cui è stata valutata la qualità di vita dei pazienti, questa non è risultata migliore in seguito al trattamento.

Pertanto la **decisione della CF AVEN** è la seguente:

La CF AVEN sulla base delle evidenze disponibili esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento di bexarotene in PTR (vincolante per il PT AVEN).

Bibliografia

1. Targretin®. Scheda tecnica.
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000326/WC500034204.pdf
3. Bexarotene. In: La Bussola. IsF 2004; (8)
4. Bexarotene. Dialogo sui Farmaci 2004; 3:165-7.
5. Bexarotène (Targretin®). Lymphomes cutanés: trop d'effets indésirables. Rev Prescrire 2003; 23:816-20.
6. Bexarotene. A cura di UVEF Verona.
7. Bexarotene for cutaneous T-cell lymphoma. The Medical Letter 2000; 42:31-2.
8. Duvic M et al. Phase 2 and 3 Clinical Trial of oral bexarotene (Targretin Capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-Cell lymphoma. Arch Dermatol. 2001;137:581-593.
9. Duvic M et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001; 19:2456-2471.
10. FDA Warning Letter Ontak® (denileukin diftiox) Targretin® (bexarotene) capsules.

IV. Analisi della richiesta di rivalutazione del parere espresso su beclometasone/formoterolo (verbale CF AVEN del 27 aprile 2010)

Viene esaminata la richiesta di rivalutazione del parere negativo precedentemente espresso relativamente all'inserimento in PT AVEN dell'associazione beclometasone/formoterolo per l'indicazione nel "trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta 2 - agonista a lunga durata d'azione) è appropriato: in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta 2-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta 2-agonisti a lunga durata d'azione".

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Viene osservato che ad oggi non esistono nuovi studi che possano modificare il parere già espresso. Viene inoltre ribadito che nel PT AVEN sono già presenti i corticosteroidi inalatori, compreso il beclometasone, i beta2-agonisti long-acting, compreso il formoterolo, e l'associazione di questi. Inoltre, a differenza dell'associazione beclometasone/formoterolo le associazioni già disponibili in PT AVEN hanno sia l'indicazione nel trattamento dell'asma che della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Dopo un'ampia discussione, si è quindi deciso di rimandare la rivalutazione del parere non favorevole espresso nella riunione del 27 aprile us al momento in cui sarà disponibile un'eventuale estensione delle indicazioni dell'associazione beclometasone/formoterolo al trattamento della BPCO.

V. Recepimento della decisione della CRF relativa all'inserimento in PTR del p.a. colecalciferolo

Poiché la richiesta di valutazione dell'inserimento in PTR di colecalciferolo gocce orali, soluzioni orale e iniettabile era stata inviata alla CRF dalla CF AVEN (vedi verbale della riunione del 23 marzo 2010), si decide di recepire la decisione e di inserire il farmaco nelle 3 formulazioni in PT AVEN.

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

Vengono distribuiti ai componenti della CF AVEN i documenti ultimamente prodotti dalla CRF ovvero:

a. "In primo piano" riferito alla riunione della CRF del luglio us dove sono state adottate le decisioni relative all'inserimento in PTR di:

- colecalciferolo gocce orali, soluzioni orale e iniettabile
- rufinamide
- sugammadex

ed è stata approvata la Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) per la prescrizione degli antimicotici sistemici (Amfotericina B, Caspofungin, Posaconazolo e Voriconazolo).

b. schede di valutazione di **racecadotril** (inserito in PTR con limitazioni d'uso a casi di diarrea grave in bambini tra 3 mesi e 4 anni e singoli casi di particolare gravità in bambini tra 4 e 12 anni) e **sugammadex** (inserito in PTR con limitazioni d'uso all'antagonismo in emergenza in caso di intubazione difficile dopo somministrazione di rocuronio nella Rapid Sequence Induction (RSI) e RSI in urgenza per i pazienti in cui l'impiego della succinilcolina sia controindicato o che sono a rischio di sviluppare reazioni avverse gravi, prevedendo una relazione relativa all'uso in urgenza).

Relativamente alla decisione della CRF di inserire in PTR il principio attivo sugammadex limitatamente a:

- antagonismo in emergenza in caso di intubazione difficile dopo somministrazione di rocuronio nella Rapid Sequence Induction (RSI);
- RSI in urgenza per i pazienti in cui l'impiego della succinilcolina sia controindicato o che sono a rischio di sviluppare reazioni avverse gravi in quanto affetti da iperpotassiemia, ferite gravi, ustioni gravi, grave degenerazione muscolare, miastenia e sindromi miasteniformi, malattie neuromuscolari, anamnesi personale o familiare di ipertermia maligna, atopia ereditaria della colinesterasi o con bassi livelli plasmatici di colinesterasi, obesi (BMI > 35) e BPCO severa (III e IV stadio)

documentando l'**impiego in urgenza** del farmaco mediante la tempestiva compilazione di una relazione sulle circostanze cliniche dell'utilizzo, si osserva che le indicazioni sono sovrapponibili a quelle individuate dalla CF AVEN (vedi verbale della riunione del 23 marzo 2010). Inoltre, relativamente alla predisposizione della relazione sulle circostanze di impiego in emergenza, si propone di utilizzare il modulo allo scopo già predisposto dal Gruppo Anestesisti AVEN che sarà presentato prossimamente in Commissione in occasione della presentazione dei risultati del Gruppo anestesisti.

Infine, per quanto riguarda il modello di Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) per la prescrizione degli antimicotici sistemici (Amfotericina B, Caspofungin, Posaconazolo e Voriconazolo), proposto dalla CRF come strumento di monitoraggio dell'impiego di tali farmaci si decide di rimandarne la valutazione alla prossima riunione della CF AVEN.

VII. Varie ed eventuali

Viene segnalato che a breve il Gruppo regionale di Lavoro per la Valutazione dei Farmaci Anticoagulanti si occuperà di dabigatran e rivaroxaban al fine di definirne meglio il ruolo in terapia alla luce delle evidenze disponibili. Relativamente a questi farmaci la CF AVEN nella riunione del 23 marzo 2010 aveva deciso di sospendere il giudizio relativo all'inserimento in PT AVEN "al fine di approfondire ulteriormente le evidenze a

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

supporto e cercare di definirne il ruolo in terapia rispetto alle alternative già disponibili (dalteparina e fondaparinux) considerando che comunque esistono a disposizione dei clinici trattamenti di provata efficacia da utilizzare in attesa della decisione finale". Si decide pertanto di attendere per la rivalutazione dei 2 farmaci il documento che verrà prodotto dal Gruppo.

La CF AVEN propone di valutare in una prossima seduta l'associazione ossicodone + paracetamolo. L'associazione era già presente nei PTP di Piacenza e Reggio Emilia ed in un primo momento non ne è stata valutata l'inclusione nel PT AVEN per una discrepanza della classificazione ATC nelle banche dati farmaceutiche che aveva portato a ritenere erroneamente che non fosse presente in PTR (che è vincolante per il PT AVEN) (vedi verbale della riunione del 23 febbraio 2010). Poiché in base alle regole che la CF AVEN si è data nella stesura del PT Unico quando un farmaco non è presente in tutti i PTP il suo inserimento in PT AVEN deve essere valutato dalla CF AVEN (vedi verbale del 29 settembre 2009), viene deciso che la CF ne valuterà l'opportunità di inserimento nella riunione di dicembre 2010.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.