

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

OGGETTO: Verbale riunione 29/06/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Angelo Benedetti, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Marilena Castellana, Giovanni Maria Centeraro, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Sergio Maccari, Nicola Magrini, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Alessandro Navazio, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Lina Bianconi, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Luigi Cavanna, Mauro De Rosa, Enrico Montanari, Giovanni Pedretti, Nilla Poncemmi.

Sono presenti Silvia Bessi, Silvia Borghesi, Enrico Damonti, Lisa Daya in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 29 giugno alle ore 14.00 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia, con il seguente ordine del giorno:

- I. Approvazione del verbale della riunione del 18 maggio 2010
- II. Valutazione della bozza della scheda di prescrizione di omalizumab
- III. Presentazione dell'attività del GREFO (Gruppo Regionale Farmaci Oncologici) e delle nuove raccomandazioni prodotte
- IV. Valutazione delle richieste di inserimento in PT AVEN di:
 - nilotinib
 - fenofibrato
- V. Analisi delle classi ATC:
 - N – Sistema Nervoso con particolare riferimento ai farmaci impiegati in ambito psichiatrico
 - V - Vari
- 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 18 maggio 2010

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione della bozza della scheda di prescrizione di omalizumab

Viene presentata la bozza della scheda di prescrizione del p.a. omalizumab attualmente impiegata nella Provincia di Modena con la proposta di aggiornarla sulla base delle evidenze disponibili, soprattutto in termini di profilo di tollerabilità.

Sono stati presentati i risultati di due RCT che hanno confrontato omalizumab verso placebo su circa 1000 pazienti asmatici gravi; i dati hanno dimostrato sostanzialmente i seguenti risultati:

- riduzione della dose di steroide inalatorio nei pazienti trattati (83% vs 50%)
- eliminazione dello steroide inalatorio (43 vs 19%)
- riduzione delle esacerbazioni non gravi (13 vs 31%).

Si ricorda anche la revisione sistematica Cochrane pubblicata nel 2006 che ha analizzato i risultati provenienti da 14 RCT per un totale di 3.143 pazienti affetti da asma allergico di gravità da lieve a severa ed elevati livelli di IgE. Omalizumab è stato somministrato per via inalatoria (uno studio), endovenosa (3 studi) o sottocutanea per periodi variabili tra le 12 e le 28 settimane verso placebo; la revisione ha dimostrato i seguenti risultati:

- riduzione della dose di steroide inalatorio
- lieve riduzione delle esacerbazioni
- lievissima riduzione della ospedalizzazione (NNT=57)
- nessuna riduzione della dose orale di steroide
- nessun miglioramento funzionale (FEV1).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, le reazioni anafilattiche rare negli studi clinici sono state segnalate successivamente alla commercializzazione. Di conseguenza FDA ed EMA hanno chiesto che queste reazioni fossero sottolineate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto attraverso una specifica avvertenza, in cui si sottolinea come tali reazioni si verificano normalmente entro due ore dalla somministrazione, ma si possano verificare anche dopo le 24 ore. Da sottolineare anche un'aumentata suscettibilità a Churg-Strauss, una maggiore incidenza di neoplasie e di malattie trasmesse da elminti.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Pertanto sulla base delle evidenze presentate, la CF AVEN decide di perfezionare la scheda di prescrizione di omalizumab impiegata nella Provincia di Modena in modo che sia sottolineato che i pazienti che si intenda trattare con omalizumab debbano avere già assunto steroidi sistemici.

Nel corso della prossima riunione verrà presentata la bozza definitiva che dovrà essere approvata dalla CF AVEN.

Bibliografia:

1. Walker S. et al. Cochrane Database of Systematic Review 2006; (2): CD003559.
2. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/omalizumab/default.htm>
3. Soler M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Resp J 2001; 18:254
4. Busse W. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (2) : 184 - 90.

III. Presentazione dell'attività del GREFO (Gruppo Regionale Farmaci Oncologici) e delle nuove raccomandazioni prodotte

La Commissione Regionale del Farmaco, nella riunione del 15 aprile us, ha recepito quattro nuovi documenti elaborati dal GREFO (Gruppo Regionale Farmaci Oncologici) per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based relativi ai seguenti argomenti:

1. *"Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib"*. Questo documento è stato approfondito nel corso della valutazione della richiesta di inserimento di nilotinib (vedi punto successivo dell'O.d.G.).

2. *"Trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico in combinazione con paclitaxel o docetaxel"* e recepimento del documento *"Raccomandazioni d'uso: Tumore mammario metastatico – la Linea di terapia, Bevacizumab"* contiene la seguente raccomandazione

"Nei pazienti con carcinoma mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con Bevacizumab in aggiunta a Paclitaxel o Docetaxel NON dovrebbe essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia".

Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto.

3. *"Trattamento del carcinoma metastatico del colon e del retto in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine"* e recepimento del documento *"Raccomandazioni d'uso: Tumore del Colon retto metastatico - Parte A: Bevacizumab"* contiene le seguenti raccomandazioni:

1° linea nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile

- bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato.

Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio incerto;

- bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Oxaliplatino, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato.

Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità alta, con un rapporto beneficio/rischio incerto;

- bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Irinotecan (FOLFIRI), in prima linea, può essere utilizzato.

Raccomandazione positiva debole basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio incerto;

2° linea nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile

- bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine, in seconda linea, NON deve essere utilizzato.

Raccomandazione negativa forte formulata in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti;

- bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Oxaliplatino, in seconda linea, può essere utilizzato. **Raccomandazione positiva debole** basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto beneficio/rischio favorevole;

- bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Irinotecan, in seconda linea, NON deve essere utilizzato. **Raccomandazione negativa forte** formulata in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti;

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

3° linea nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile

bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia, in terza linea, NON deve essere utilizzato.

Raccomandazione negativa forte formulata in assenza di studi con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti.

4. "Trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type):

- in combinazione con chemioterapia;
- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan"

e recepimento del documento "Raccomandazioni d'uso: Tumore del Colon retto metastatico - Parte B: Cetuximab" contiene le seguenti raccomandazioni d'uso:

1° linea nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type

- cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine, in prima linea, NON deve essere utilizzato.

Raccomandazione negativa forte formulata in assenza di studi su cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto;

- cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed oxaliplatino, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato.

Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi incerto;

- cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan, in prima linea, può essere utilizzato.

Raccomandazione positiva debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto;

2° linea nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type

- cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine, in seconda linea, NON deve essere utilizzato.

Raccomandazione negativa forte formulata in assenza di studi su cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto;

- cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed oxaliplatino, in seconda linea, NON deve essere utilizzato.

Raccomandazione negativa forte formulata in assenza di studi su cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto;

- cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan (FOLFIRI), in seconda linea, NON dovrebbe essere utilizzato.

Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi incerto;

3° linea nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type

in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan il cetuximab in monoterapia, in terza linea, può essere utilizzato.

Raccomandazione positiva debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto.

Dalla discussione emerge che compito della CF AVEN rispetto ai documenti prodotti dal GReFO non sarà la decisione di introdurre o meno in PT AVEN i farmaci valutati, ma piuttosto quello di diffondere le raccomandazioni scaturite nell'ambito del GReFO.

E' stata inoltre ribadita l'importanza di effettuare il monitoraggio relativo all'applicazione di queste raccomandazioni: i farmacisti referenti delle Unità di Manipolazione Antitumorali delle Aziende Sanitarie dell'AVEN si riuniranno al più presto per confrontare gli strumenti e definire i criteri per l'impostazione del monitoraggio di impiego dei farmaci antitumorali sulla base dei documenti elaborati dal GReFO.

Come già avvenuto con gli altri documenti elaborati dal GReFO e recepiti dalla CRF, la CF AVEN decide di aggiornare il PT AVEN con le raccomandazioni elaborate dal GReFO sottolineando l'importanza della diffusione dei documenti prodotti dal gruppo non solo con l'invio dei documenti in formato cartaceo a tutti gli oncologi, ma soprattutto auspicando l'organizzazione di incontri di Dipartimento e audit clinici.

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

- nilotinib **APPROVATO**

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Tasigna® capsule 200 mg; Classe H Rnrl prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo, internista); L01XE08

La richiesta di valutazione è pervenuta dal Prof. Vittorio Rizzoli U.O. Ematologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma nell'aprile 2010.

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata ovvero trattamento di adulti con Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia in fase cronica e in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib, con la seguente motivazione "inibitore Tirosino Kinasi di seconda generazione altamente selettivo capace di inibire l'attivazione TirosinoKinasica secondaria alla traslocazione cromosomica t(9;22) [cromosoma Philadelphia]".

Note della Segreteria Scientifica:

Il nilotinib è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA il 19/11/2007 ed è in commercio in Italia da settembre 2008 con la seguente indicazione "trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pz con LMC in crisi blastica".^{1,2}

Posologia: 400 mg X 2/die lontano dai pasti. Il trattamento può essere temporaneamente interrotto e/o la dose può essere ridotta per tossicità ematologiche (neutropenia, trombocitopenia) che non sono correlate alla leucemia di base.

E' inserito nel registro farmaci oncologici AIFA e pertanto è prevista la compilazione della scheda AIFA on-line. Nilotinib è un inibitore dell'attività della tirosin chinasi Abl dell'oncoproteina Bcr-Abl sia nelle linee cellulari che nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia. La principale conseguenza del suo meccanismo d'azione è che nilotinib inibisce selettivamente la proliferazione e induce l'apoptosi nelle linee cellulari e nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia nei pazienti con LMC.¹

Nilotinib è stato inserito in PTR nella riunione del 18/02/2010; inoltre la CRF ha recepito le raccomandazioni elaborate dal GReFO e contenute nel documento "Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib".

Nel PT AVEN sono già presenti imatinib e dasatinib, principi attivi appartenenti alla stessa classe di nilotinib.

Imatinib possiede l'indicazione registrata nei pazienti:

- adulti e pediatrici con LMC con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+) di nuova diagnosi, quando il trapianto di midollo osseo non è considerato come trattamento di prima linea o in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica;

- adulti con LLA Ph+ di nuova diagnosi integrato con chemioterapia o malattia recidivante o refrattaria in monoterapia (MDS/MPD) malattie mielodisplastiche/ mieloproliferative associate a riarrangiamenti del gene del recettore per il fattore di crescita di origine piastrinica (PDGFR).

Dasatinib possiede l'indicazione registrata nel trattamento di adulti:

- con LMC, in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato;

- affetti da LLA con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) ed LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

Il prezzo al pubblico di una confezione di Tasigna® da 112 capsule da mg 200 è di € 6.497,34 ed il prezzo ex-factory è € 3.936,8.

Di seguito si riporta una tabella che confronta il costo giornaliero della terapia con nilotinib oppure imatinib o dasatinib.

p.a.	Dosaggio	Costo di 1 giorno di terapia
imatinib	mg 400 (fino a 600 o 800 mg)	€ 73,6 (€ 110,4 - € 147) (calcolato in base al prezzo che si è aggiudicato la gara farmaci AVEN)
dasatinib	mg 100	€ 130 (calcolato in base al prezzo che si è aggiudicato la gara farmaci AVEN)
nilotinib	mg 800	€ 136,5 (calcolato con il prezzo ex factory)

Da sottolineare inoltre che nilotinib è sottoposto alla "Procedura di gestione rimborsi Payment by Result" ovvero in base agli accordi negoziali intercorsi tra AIFA e l'azienda farmaceutica produttrice, il rimborso del farmaco pari al prezzo del primo mese di trattamento (4 settimane) è dovuto in caso di fallimento terapeutico e interruzione definitiva della terapia, rilevati dal prescrittore durante o immediatamente dopo il primo mese (4 settimane) assoluto di trattamento di un paziente iscritto nel Registro e risultato eleggibile.

Analisi delle evidenze disponibili:

L'efficacia di nilotinib è stata valutata in due studi di fase II non controllati, che hanno arruolato pazienti affetti da LMC in fase cronica (320 pz)³ e accelerata (119 pz)⁴ e che hanno assunto nilotinib alla dose di 400 mg 2 volte/die.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Negli studi erano includibili pazienti adulti con resistenza o intolleranza a imatinib ≥ 600 mg/die, non in crisi blastica, con funzione epatica, renale e cardiaca normali.

La durata media della terapia è stata di 341 giorni nello studio in fase cronica e di 202 giorni in quello in fase accelerata.

Principali risultati: in un'analisi ad interim condotta su 280 pazienti in fase cronica, il 44,7% dei pazienti (59 pz) ha raggiunto una risposta citogenetica maggiore dopo 6 mesi di terapia (endpoint primario).

Nello studio che ha arruolato i pazienti affetti da LMC in fase accelerata, il 51,6% dei pazienti (33 pz) ha raggiunto una risposta ematologica dopo 4 mesi di trattamento (endpoint primario).

Un'ulteriore analisi, non pubblicata ma disponibile nel dossier EMA, evidenzia che dopo 12 mesi la risposta citogenetica maggiore è stata raggiunta nel 48,8% dei trattati (156 su 320 pz) e la risposta ematologica nel 42% dei trattati.²

Oltre ai due studi sopradescritti, è stato inoltre analizzato il documento "*Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib*" elaborato dal gruppo Ematologi- GREFO.⁵

Per definire il ruolo in terapia di nilotinib e dasatinib è stato innanzitutto chiarito cosa si intenda per "resistenza o intolleranza a imatinib". Nel documento la resistenza all'imatinib è definita dai criteri proposti da European LeukemiaNet nel 2006, rivisti e aggiornati nel 2009 e riassunti in una tabella.^{6,7}

Viene inoltre specificato che "in caso di resistenza o fallimento dell'imatinib, prima di decidere se passare a un inibitore delle tirosino kinasi (TKI) di seconda generazione (dasatinib e nilotinib), si dovrebbe sempre procedere a uno studio citogenetico, molecolare quantitativo (determinazione della quantità di trascritto BCR-ABL con RT-Q-PCR) e molecolare qualitativo (analisi mutazionale), non solo perché l'analisi mutazionale può essere utile a scegliere tra dasatinib e nilotinib, ma anche perché questi dati sono indispensabili per programmare la terapia e per monitorarne i risultati (in pratica per prevedere o decidere se il paziente deve essere "preparato" ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche)".

"Gli studi di fase 2 che hanno portato alla registrazione di nilotinib e dasatinib per la terapia di seconda linea della LMC in fase cronica e in fase accelerata non sono identici ma sono simili, sono stati eseguiti nei medesimi centri e sono stati pubblicati nelle medesime riviste, spesso con i medesimi autori. Questo consente tuttalpiù un confronto indiretto. Non sono disponibili studi che confrontino direttamente dasatinib verso nilotinib, né per quanto riguarda l'efficacia né per quanto riguarda la tossicità".

"Con entrambi i farmaci le risposte citogenetiche complete sono del 35-45% nei pazienti resistenti e del 60-70% nei pazienti intolleranti, in fase cronica. Sono meno della metà in fase accelerata. Con entrambi i farmaci le risposte complete appaiono stabili, con meno del 20% di ricadute nei primi due anni (le osservazioni sono attualmente limitate a due anni). Con entrambi i farmaci, le risposte complete sono significativamente condizionate dalla presenza di alcune mutazioni puntiformi del dominio chinasi di BCR-ABL, poiché la concentrazione di farmaco necessaria per l'inibizione in vitro è largamente superiore alla concentrazione di farmaco raggiungibile in vivo".

Vengono inoltre riportati, sintetizzati in tabella, gli effetti tossici o eventi avversi che richiedono il passaggio dall'IMA a un TKI di seconda generazione e che possono guidare alla scelta di dasatinib e nilotinib.

In caso di leucopenia, piastrinopenia o più raramente di anemia può essere preferibile usare il nilotinib, perché la tossicità ematologica del dasatinib appare essere maggiore, essendo il dasatinib un inibitore di molte TK, in particolare della Src Kinasi.

Le raccomandazioni conclusive del documento sono le seguenti "nello studio Iris 553 pazienti (100%) venivano assegnati ad imatinib, dopo 7 anni di trattamento il 60% continuava imatinib ed il 40% interrompeva il trattamento per i seguenti motivi: 8% per tossicità, 15% per resistenza e per altre cause 17%.⁸

Nei casi di resistenza all'imatinib la scelta tra dasatinib e nilotinib dovrebbe essere sempre guidata dai risultati dell'analisi mutazionale (vedi tabella 2 del documento).

Nella metà dei pazienti che interrompono il trattamento con IMA per gli effetti tossici la scelta fra dasatinib e nilotinib può essere ragionevolmente fatta sulla base del profilo di tossicità/sicurezza dei due farmaci.

Infine, la scelta fra dasatinib e nilotinib può essere cautelativamente guidata dalla presenza di comorbidità. Questo riguarda circa il 10% di tutti i casi, resistenti e intolleranti. Complessivamente, se si considera che su 100 casi che richiedono la sospensione dell'IMA, si può prevedere che per circa 35 pazienti su 100 esistono motivi noti ragionevoli per scegliere dasatinib o nilotinib, mentre per i rimanenti 65 pazienti su 100 non esistono motivazioni per una scelta a favore dell'uno o dell'altro inibitore della TK".

Discussione:

Da una breve discussione dei dati presentati è emersa la decisione di recepire il documento "Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a imatinib" a cura del Gruppo Ematologi-GREFO in quanto riassume le principali criticità legate all'impiego di dasatinib e nilotinib, definendone attraverso un percorso chiaro il ruolo in terapia.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Inoltre nel documento è contenuta una flow-chart per la definizione della quota di sovrapposibilità d'uso fra nilotinib e dasatinib a seconda dei diversi scenari clinici che possono verificarsi.

Esiste quindi una teorica possibilità di un acquisto in equivalenza di una quota pari al 65% - 70% del fabbisogno teorico.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte, sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento di nilotinib nel PT AVEN nel rispetto di quanto definito nel documento "Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib" a cura del Gruppo Ematologi-GReFO.

Dovranno inoltre essere definite le strategie di acquisto del farmaco.

Bibliografia:

1. Tassigna. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. EPAR Tassigna (dicembre 2009)
3. Kantarjian HM et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540-6.
4. Le Coutre P et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111: 1834-9.
5. "Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib" a cura del Gruppo Ematologi-GReFO della Regione Emilia-Romagna per l'elaborazione di raccomandazioni evidenced based. Raccomandazioni d'uso n.6 2010
6. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
7. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):6041-51.
8. O'Brien et al, *ASH* 2008, *Blood* 2008; 112(11): 76, Abstract 186.

- fenofibrato **APPROVATO il dosaggio da 200 mg**

Fulcrosupra® o Liperial® cpr 145 mg; classe A Nota AIFA 13; C10AB05

La richiesta di inserimento è stata inviata dal Dr. Iori, U.O. I Medicina Interna - Centro Emostasi e Trombosi-Stroke Unit, Ambulatorio per la diagnosi e terapia delle dislipidemie dell'Azienda ASMN di Reggio Emilia.

La richiesta è pervenuta nel dicembre 2009.

L'indicazione proposta è la seguente "ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia isolate o combinate (dislipidemia di tipo IIb, IV, III, e V), che non rispondono alle terapie non farmacologiche". Il clinico ha richiesto espressamente il dosaggio da 145 mg di fenofibrato. Le motivazioni a base della richiesta sono le seguenti "l'interesse per l'impiego in ospedale di questa molecola riguarda l'associazione di fenofibrato + statina nelle gravi dislipidemie combinate soprattutto con bassi livelli di HDL-C ed elevati TG in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con anamnesi negativa per pregressa patologia muscolare". Il clinico prevede di trattare circa 10 pazienti all'anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Il Dr. Iori ha richiesto espressamente il dosaggio da 145 mg di fenofibrato contenuto nelle specialità medicinali Fulcrosupra® o Liperial® in commercio in Italia dal 2007 con la seguente indicazione registrata:

l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia da sole o combinate (dislipidemie di tipo IIa, IIb, IV come pure dislipidemie di tipo III e V) in pazienti che non rispondono a misure dietetiche e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. riduzione del peso o aumento dell'attività fisica), in particolar modo quando vi è evidenza di rischi associati come l'ipertensione ed il fumo. Il trattamento delle iperlipoproteinemie secondarie è indicato se l'iperlipoproteinemia permane nonostante un efficace trattamento della patologia che è alla base (ad es. la dislipidemia nel diabete mellito). Le appropriate misure dietetiche iniziate prima della terapia devono essere continuate. Posologia: una compressa da 145 mg al giorno.^{1,2}

Il fenofibrato è in commercio da circa 20 anni nella formulazione in capsule da 100 mg e 200 mg; si tratta di formulazioni/dosaggi che hanno perso il brevetto e che possiedono la seguente indicazione registrata: dislipidemie, caratterizzate da aumento dei trigliceridi, che non rispondono al trattamento dietetico. E' anche efficace nelle ipercolesterolemie che non rispondono al trattamento dietetico.

La differenza tra le capsule in commercio da anni e la formulazione in compresse da 145 mg è sostanzialmente la granulometria delle polveri. Infatti le compresse sono composte da nanoparticelle che, secondo quanto riportato in scheda tecnica, rendono il farmaco più idrosolubile migliorando l'assorbimento e permettendo la somministrazione indipendentemente dai pasti. In relazione a queste modificazioni tecnologiche i due prodotti sono tra loro bioequivalenti, pertanto una capsula da 200 mg corrisponde ad una compressa di fenofibrato da 145 mg.^{1,2}

Non sono stati reperiti studi a supporto di tale affermazione.

In PTR sono presenti sia fenofibrato sia gemfibrozil ed è previsto che le commissioni locali devono scegliere quale dei due principi attivi inserire in PT. Nel PT AVEN è presente gemfibrozil 600 mg e 900 mg in compresse.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Si riportano di seguito i prezzi al pubblico di fenofibrato:

- confezione da 20 capsule da 200 mg: da circa 4,75 € a 6,90 €
- confezione da 30 capsule da 100 mg: circa 4,79 €
- confezione da 30 compresse da 145 mg: circa 10,45 €.

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta su Medline e sulla Cochrane Library ha consentito di reperire numerosissimi studi e ciò è giustificabile con il fatto che si tratta di un principio attivo in commercio da oltre venti anni. In particolare, per cercare di analizzare il quesito del clinico richiedente, la ricerca si è focalizzata prevalentemente sugli studi in cui il fenofibrato è stato associato alle statine.

Tra gli studi principali si riportano di seguito in sintesi:

- *FIELD study*: con l'obiettivo di valutare l'effetto del fenofibrato sugli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da diabete di tipo 2, di età compresa tra 50 e 75 anni, che non assumevano statine al momento dell'arruolamento. Durata: 5 anni.³

Sono stati randomizzati 9795 pazienti (2131 pz con precedenti patologie cardiovascolari) con colesterolo totale medio di 3,0–6,5 mmol/L e rapporto colesterolo totale/HDL ≥ 4 o trigliceridi 1 – 5 mmol/L; sono stati trattati con fenofibrato 200 mg/die (4895 pz) o placebo (4900 pz).

Endpoint primario combinato: incidenza di eventi coronarici intesi come IMA non fatale o morte per patologia coronarica.

La proporzione di pazienti che ha interrotto lo studio è sovrapponibile tra i due gruppi (10% placebo vs 11% fenofibrato) e un maggior numero di pazienti del gruppo placebo ha iniziato una terapia antilipidica (soprattutto statine) (17% verso 8% fenofibrato $p < 0,0001$).

Principali risultati: non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario - 5,9% (288 pz) dei pazienti del gruppo placebo e 5,2% (256 pz) del gruppo fenofibrato ha avuto un evento coronarico (RR 1,1%; HR 0,89, 95%CI 0,75–1,05; $p=0,16$) - . Se si analizzano i singoli esiti dell'endpoint primario nel gruppo fenofibrato l'incidenza di IMA non fatale è inferiore (HR 0,76; 95%CI 0,62–0,94; $p=0,010$), mentre non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella mortalità a causa della patologia coronarica (HR 1,19; 95%CI 0,90–1,57; $p=0,22$). L'incidenza di mortalità totale è stata del 6,6% nel gruppo placebo e del 7,3% nel gruppo fenofibrato ($p=0,18$).

L'impiego di fenofibrato è stato associato a minor progressione della albuminuria ($p=0,002$) e ad un minor numero di casi di retinopatia che hanno richiesto trattamento laser (5,2% vs 3,6%, $p=0,0003$).

- *The SAFARI trial*: RCT multicentrico, in doppio cieco, con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia combinata simvastatina + fenofibrato verso simvastatina da sola in pazienti con iperlipidemia mista (TG ≥ 150 e ≤ 500 mg/dl, colesterolo LDL > 130 mg/dl) di età compresa tra 21 – 68 anni.⁴

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg/die (207 pz) vs simvastatina 20 mg/die + fenofibrato 160 mg/die (411 pz) per 12 settimane. L'endpoint primario è la variazione dei trigliceridi al termine della terapia rispetto al baseline.

L'analisi mITT (ITT modificata: sono stati considerati solo i pazienti che avevano assunto almeno una dose di farmaco) ha incluso 600 pazienti; l'età media è di 53 anni, circa il 50% dei pazienti è obeso e circa il 17% dei pazienti è affetto da diabete mellito; circa il 71% dei pazienti è affetto da sindrome metabolica.

Principali risultati: la riduzione dei trigliceridi rispetto al baseline è stata superiore nel gruppo simvastatina/fenofibrato rispetto a simvastatina da sola a 12 settimane (43% vs 20%; differenza - 23%, 95% CI - 27,6% a - 19,8%; $p < 0,001$); questo trend era già evidente a 6 settimane.

Gli eventi avversi gravi sono sovrapponibili tra i due gruppi (2,4% simvastatina/fenofibrato vs 2,9% simvastatina); 18 pazienti hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi (3,2% simvastatina/fenofibrato vs 2,4% simvastatina) soprattutto per mialgia, artralgie e dolori muscolo-scheletrici (1,5% simv/fenofibr vs 1,4% simvastatina). Non è stato segnalato alcun caso di rhabdomiolisi.

- *ACCORD LIPID*: sottostudio del RCT ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).⁵

Si tratta di un RCT multicentrico, che ha incluso 5518 pazienti con diabete di tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare, a target per quanto riguarda i livelli di colesterolo LDL (-100 mg/dL o 2.6 mmol/L all'inizio dello studio, diminuiti a - 80 mg/dL o 2.0 mmol/L al termine dello studio con un dosaggio medio di simvastatina di circa 20 mg/die) che ha valutato l'efficacia dell'associazione fenofibrato 160 mg + simvastatina 20 mg verso simvastatina 20 mg in monoterapia. Il follow-up medio è stato di 4,7 anni.

L'endpoint primario composito è il riscontro di un primo episodio di infarto miocardico non fatale, ictus ischemico non fatale o morte per cause cardiovascolari.

L'associazione di fenofibrato e simvastatina non ha dimostrato alcuna differenza rispetto alla simvastatina per quanto riguarda l'endpoint primario (HR=0,92; IC95% 0,79–1,08; $p=0,32$).

- un RCT multicentrico in doppio cieco con l'obiettivo di valutare l'efficacia ed il profilo di sicurezza di fenofibrato in associazione ad atorvastatina.⁶

Sono stati arruolati 613 pazienti con dislipidemia mista (LDL-C > 130 mg/dL, TG > 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL) trattati per 12 settimane con fenofibrato 135 mg in monoterapia, atorvastatina (20, 40 o 80 mg) in monoterapia, fenofibrato 135 mg + atorvastatina 20 o 40 mg in terapia combinata.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La riduzione dei TG rispetto al baseline è maggiore con l'associazione fenofibrato + atorvastatina 20 mg rispetto ad atorvastatina 20 mg in monoterapia (-45,6% vs -16,5%; $p < 0,001$), così come il miglioramento del colesterolo HDL (14,0% vs 6,3%; $p = 0,005$). Si è osservata anche una maggiore riduzione nel LDL-C rispetto al baseline con l'associazione fenofibrato + atorvastatina 20 mg rispetto a fenofibrato in monoterapia (-33,7% vs -3,4%; $p < 0,001$). Risultati simili sono stati osservati con il dosaggio da 40 mg di atorvastatina.

Durante lo studio non si sono verificati decessi e l'associazione fenofibrato + atorvastatina è stata generalmente ben tollerata, con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello dei singoli farmaci. La mialgia è stata l'evento avverso più comune nei pazienti sottoposti a terapia combinata; la frequenza è stata simile nei gruppi in monoterapia e non si è verificato alcun caso di rhabdomiolisi.

- un RCT multicentrico in doppio cieco, condotto su 1445 pazienti con dislipidemia mista (LDL-C > 130 mg/dL, TG > 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL per gli uomini e 50 mg/dL per le donne) condotto per 12 settimane.⁷ I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fenofibrato 135 mg + rosuvastatina 10 mg oppure fenofibrato 135 mg + rosuvastatina 20 mg o la monoterapia con fenofibrato 135 mg oppure rosuvastatina 10 mg, 20 mg o 40 mg. L'endpoint primario composito è la riduzione media percentuale rispetto al baseline dei valori di HDL-C, TG e LDL-C.

L'associazione fenofibrato + rosuvastatina 10 mg ha migliorato, rispetto al baseline, in modo statisticamente significativo il HDL-C rispetto alla rosuvastatina 10 mg (47,1% vs 20,4%; $p < 0,001$) e ridotto il LDL-C rispetto al fenofibrato in monoterapia (-37,2% vs. -6,5%; $p < 0,001$). Risultati simili si sono osservati con l'associazione fenofibrato + rosuvastatina 20 mg.

Sono state inoltre reperite alcune Linee Guida internazionali che cercano di definire il ruolo in terapia dei fibrati distinguendo tra fenofibrato e gemfibrozil; in particolare:

- le LG dell'American Association of Clinical Endocrinologists del 2007 relative alla gestione dei pazienti affetti da diabete mellito, nella sezione dedicata al management dei pazienti diabetici con concomitante dislipidemia sottolineano che le statine continuano ad essere il trattamento di prima scelta (grado A).⁸ L'impiego dei fibrati in prima scelta dovrebbe essere riservato ai pazienti con livelli di trigliceridi ≥ 400 mg/dl (grado C).

L'impiego di fibrati in associazione a statine dovrebbe avvenire con cautela a causa dell'aumentato rischio di rhabdomiolisi; tale rischio è inferiore con fenofibrato rispetto a gemfibrozil (grado C);

- le LG dell'ICSI (Institute for clinical improvement) relative al management dei pazienti con dislipidemie sottolineano che le statine costituiscono il trattamento di prima scelta.⁹ Viene inoltre riportato che il fenofibrato ha effetti variabili sui livelli del colesterolo LDL, ma sembra essere più efficace di gemfibrozil nel ridurre il colesterolo LDL. Il suo impiego è comunque di solito riservato alle ipertrigliceridemie o a casi isolati di basse concentrazioni di colesterolo HDL.

Si sottolinea anche che l'associazione di fenofibrato a statine può aumentare il rischio di miopatie e rhabdomiolisi; sembra che vi sia una minor incidenza di miopatia con fenofibrato rispetto a gemfibrozil.

Discussione:

Nel corso della discussione sono scaturite le seguenti osservazioni:

1. i componenti della CF AVEN sottolineano che in caso di dislipidemie le statine continuano ad essere il trattamento di prima scelta;
2. trattandosi di una molecola in commercio da molti anni gli studi disponibili per il fenofibrato sono molto numerosi; l'efficacia di questo farmaco è stata dimostrata prevalentemente su endpoint surrogati che hanno dimostrato come, soprattutto in associazione ad una statina, sia in grado di ridurre i livelli di trigliceridi e di colesterolo LDL rispetto al baseline;
3. il profilo di sicurezza di fenofibrato è simile a quello delle statine, anche se bisogna tenere in considerazione che l'associazione fenofibrato + statine può aumentare l'incidenza di miopatie e rhabdomiolisi;
4. non è chiaro il motivo per cui è stata richiesta la formulazione in compresse da 145 mg di fenofibrato, dato che non ha dimostrato un'efficacia superiore alle altre due formulazioni in capsule da 100 mg o 200 mg in nessuno studio disponibile e che l'unico vantaggio (discutibile) è la possibilità di somministrare il farmaco indipendentemente dai pasti;
5. il farmaco in capsule ha perso il brevetto e pertanto il costo giornaliero della terapia con le capsule da 200 mg è inferiore a quello delle compresse da 145 mg.

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 il principio attivo **fenofibrato al dosaggio 200 mg** in capsule.

Per rispondere alla richiesta della CRF di scelta tra i fibrati disponibili, la CF AVEN ritiene necessaria una valutazione delle evidenze del gemfibrozil prima di decidere una eventuale eliminazione del gemfibrozil.

Bibliografia:

1. Fulcosupra. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Lisperial. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

3. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849 – 61.
4. Grund S.M. et al. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-468
5. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM* 2010;362:1575-85.
6. Goldberg A.C. Efficacy and Safety of ABT-335 (Fenofibric Acid) in Combination With Atorvastatin in Patients With Mixed Dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2009;103:515-522
7. Jones P.H. et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: A phase 3 study. *Atherosclerosis* 204 (2009) 208-215.
8. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Lipid management*. 2007. *Endocrine Practice* Vol 13 (Suppl 1) May/June 2007
9. *Lipid management in adults*. 2007 Institute for Clinical Systems Improvement , Edition 2009

III. Analisi delle classi ATC N – Sistema Nervoso con particolare riferimento ai farmaci impiegati in ambito psichiatrico e V - Vari

Per ragioni di tempo è stata valutata solamente la classe ATC N con particolare riferimento ai farmaci impiegati in ambito psichiatrico.

Dall'analisi del documento le principali decisioni assunte dalla CF AVEN sono le seguenti: si decide di

- **non inserire in PT AVEN:** *sulpiride, tiapride in formulazione orale, diazepam in formulazione emulsione im/ev, bromazepina 6 mg capsule, zopiclone, maprotilina cloridrato, perfenazina/amitriptilina;*
- **inserire in PT AVEN:** *levomeprometazina, promazina, perfenazina, periciazina, tiapride in formulazione im/ev, amisulpiride, aripiprazolo, bromazepam ad esclusione del dosaggio 6 mg in capsule, clobazam, flunitrazepam, lormetazepam, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina maleato, mianserina cloridrato, galantamina bromidrato;*
- **valutare in maniera approfondita** le richieste di inserimento di *ziprasidone, quetiapina a rilascio prolungato, citalopram ev.*

Oltre all'analisi dell'intera classe, è stata presa in considerazione la richiesta di inserimento di:

- triazolam nella formulazione in gocce orali **NON APPROVATO**

Songar® gocce orali, 0,375 mg/ml flacone da 19 ml; Classe SSN C Tab. II E legge 49/2006; N05CD05

Richiesta inviata da:

Dr. G. Fornaciari, U.O. Medicina III del Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche dell'Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia.

L'indicazione proposta è la stessa dell'indicazione registrata ovvero "trattamento a breve termine dell'insonnia" con la seguente motivazione: "benzodiazepina ipnoinducente a breve emivita (inferiore alla 5 ore) che permette un risveglio lucido al paziente. L'impiego delle gocce consente di utilizzare la minor dose efficace e grazie alla breve emivita è possibile ridurre le eventuali interazioni farmacologiche. Inoltre l'impiego delle gocce permette la riduzione graduale del dosaggio senza avvertire effetti rebound tipici della compressa".

Posologia: da 10 gocce (0,125 mg) a 20 gocce (0,25 mg) al giorno; la validità della soluzione dopo apertura del contenitore è di 30 giorni.

Il numero di pazienti che il clinico richiedente intende trattare è di circa 50 – 60 pazienti/anno.

Il clinico dichiara nella richiesta che c'è la disponibilità da parte dell'azienda produttrice a fornire gratuitamente un primo lotto.

Nei PT AVEN è già presente il principio attivo triazolam nelle formulazione in compresse (Halcion®) ai dosaggi 0,125 mg e 0,250 mg, con la stessa indicazione registrata delle gocce orali ovvero trattamento a breve termine dell'insonnia da impiegarsi alla stessa posologia.

Il prezzo al pubblico del flacone di Songar® è di 9,90 €; il costo giornaliero della terapia varia da 0,18 € a 0,35 € a seconda della dose considerata (0,125 mg o 0,25 mg).

Il prezzo al pubblico della confezione da 20 compresse di Halcion® da 0,125 mg è di 7,40 € e da 0,25 mg di 8,90 €; il costo giornaliero varia da 0,37 € a 0,44 € a seconda della dose considerata (0,125 mg o 0,25 mg). Occorre però considerare che la specialità medicinale Halcion® in compresse si è aggiudicata la Gara Farmaci condotta da Intercent-ER nel 2009 e pertanto il costo giornaliero della terapia nelle Aziende Sanitarie AVEN è di circa 0,001€.

Sulla base del fatto che esiste già in PT AVEN una formulazione orale di triazolam in compresse che possiede le stesse indicazioni registrate delle gocce orali e del fatto che la formulazione in gocce non sembra offrire un reale vantaggio dal punto di vista clinico rispetto alle compresse

la Commissione esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inserire la nuova formulazione in gocce orali del principio attivo triazolam in PT AVEN.

Bibliografia:

1. Songar. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Halcion. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

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

Nelle riunioni del 18 marzo 2010 e 15 aprile del 2010 la CRF ha assunto le seguenti decisioni:

- *A06AH01 Metilnaltrexone bromato sc A/90*: inclusione in PTR con limitazioni; la CRF ha inoltre prodotto una scheda del p.a. in cui nelle conclusioni viene riportato che "la CRF, nel ribadire l'importanza dell'uso preventivo dei lassativi, utilizzati in modo adeguato sin dall'inizio della terapia con oppioidi, ritiene che l'uso di metilnaltrexone sia da limitare ai pazienti in trattamento con alte dosi di oppioidi maggiori (equivalente a ≥ 150 mg di morfina orale) dopo il fallimento sia di un trattamento lassativo ben condotto (con uno o più farmaci) sia delle manovre rettali quando clinicamente praticabili. La frequenza delle somministrazioni dovrà essere stabilita caso per caso in rapporto alle caratteristiche dell'alvo del singolo paziente e alle sue condizioni cliniche";

- *H05AA02 Teriparatide sc A/79*: inclusione in PTR con limitazioni; la CRF ha aggiornato la scheda già disponibile specificando che "la CRF propone di limitare l'impiego della teriparatide in prevenzione secondaria e solo come seconda scelta in caso di intolleranza o documentata inefficacia di precedenti trattamenti. L'impiego in prima scelta deve essere limitato a situazioni cliniche di gravità elevata, con fratture vertebrali multiple e bassa mineralizzazione. [...] Per quanto riguarda l'uso nel sesso maschile in caso di elevato rischio di frattura per osteoporosi idiomatica o conseguente ipogonadismo, la teriparatide deve essere considerato una opzione di seconda scelta in caso di intolleranza o inefficacia dei trattamenti più consolidati. Nella prevenzione delle fratture nei pazienti trattati con corticosteroidi il ruolo in terapia della teriparatide deve essere limitato ai casi di fallimento della prevenzione con alendronato e risedronato.

La CRF propone quindi l'accoglimento delle nuove indicazioni della teriparatide nel PTR, la cui prescrizione dovrà avvenire secondo le modalità stabilite dalla versione più recente della Nota AIFA 79 (compresa la durata massima del trattamento non superiore a 18 mesi) e secondo le raccomandazioni regionali sopra sintetizzate, previa compilazione di un piano terapeutico da parte dei centri autorizzati";

- la CRF ritiene di non valutare, ai fini dell'inserimento in PTR, i farmaci della Legge 648/96 trattandosi di molecole o indicazioni terapeutiche non ancora registrate in Italia e collocate temporaneamente nell'elenco;

- *L01XE08 Nilotinib*. Recepimento in PTR del documento "Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (Nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib" (Documento PTR n.98) elaborato dal Gruppo Regionale sui farmaci oncologici (GReFO);

- *L01XC07 Bevacizumab*. Inclusione in PTR dell'indicazione terapeutica "trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico in combinazione con paclitaxel o docetaxel" e recepimento del documento "Raccomandazioni d'uso: Tumore mammario metastatico - Ia Linea di terapia, Bevacizumab" (Documento PTR n. 99) elaborato dal Gruppo Regionale sui farmaci oncologici (GReFO);

- *L01XC07 Bevacizumab*. Inclusione in PTR della indicazione terapeutica "trattamento del carcinoma metastatico del colon e del retto in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine" e recepimento del documento "Raccomandazioni d'uso: Tumore del Colon retto metastatico - Parte A: Bevacizumab" (Documento PTR n. 100), elaborato dal Gruppo Regionale sui farmaci oncologici (GReFO);

- *L01XC06 Cetuximab*. Inclusione in PTR dell'indicazione terapeutica "trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type):

- in combinazione con chemioterapia;

- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan" e recepimento del documento "Raccomandazioni d'uso: Tumore del Colon retto metastatico - Parte B: Cetuximab" (Documento PTR n. 101) elaborato dal Gruppo Regionale sui farmaci oncologici (GReFO);

- eliminazione del documento PTR n.35 "PRIE-R: raccomandazioni su farmaci innovativi (Bevacizumab, Cetuximab)", in quanto superato dai due documenti elaborati dal Gruppo Regionale sui farmaci oncologici (GReFO) sulle raccomandazioni d'uso del Bevacizumab (Documento PTR n. 100) e del Cetuximab (Documento PTR n. 101) nel Tumore del Colon retto metastatico.

La riunione si chiude alle 18.30

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.