

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

OGGETTO: Verbale riunione 18/05/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centeraro, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Enrico Montanari, Giuseppe Longo, Alessandro Navazio, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Carlo Cagnoni, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Nicola Magrini, Carlo Missorini, Giovanni Pedretti, Italo Portioli.

Sono presenti Silvia Bessi, Silvia Borghesi, Lisa Daya, Antonia Delbue, Federica Gradellini in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 18 maggio 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 27 aprile 2010

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

- associazione carbidopa/melevodopa cpr effervescenti
- acido gadoxetico

III. Analisi delle classi ATC:

- R – Sistema Respiratorio*
- S - Organi di senso*
- V - Vari*

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

V. Varie ed eventuali

Prima di affrontare gli argomenti all'ordine del giorno viene comunicato ai presenti che da oggi farà parte della Commissione del Farmaco AVEN il Prof. Roberto Esposito specialista in Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena che sostituisce il Dr. Alberici recentemente andato in pensione.

I. Approvazione del verbale della riunione del 27 aprile 2010

Il verbale viene approvato all'unanimità.

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

- associazione carbidopa + melevodopa compresse effervescenti
PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR

Sirio® 30 cpr effervescenti 25mg/100mg - 12,5mg/125mg - 25mg/250mg; Classe A - RR; N04BA05

La richiesta di valutazione è pervenuta dal Dr. Augusto Scaglioni U.O. Neurologia del P.O. Fidenza dell'Ausl di Parma nel settembre 2009.

L'indicazione proposta è il trattamento del Morbo di Parkinson in fase complicata ed iniziale e la principale motivazione riguarda la possibilità di avere il farmaco in soluzione dato che si tratta di compresse effervescenti da sciogliere in acqua prima dell'assunzione.

Note della Segreteria Scientifica:

L'associazione carbidopa + melevodopa in compresse effervescenti è stata autorizzata con procedura nazionale ed è in commercio in Italia da gennaio 2004 con la seguente indicazione "Terapia del morbo di Parkinson. Il trattamento con Sirio® è particolarmente indicato nei pazienti con fluttuazioni motorie (acinesie al risveglio, pomeridiane, di fine dose)". Non è raccomandato per il trattamento di reazioni extrapiramidali farmaco-indotte.¹ Posologia: in pazienti non trattati con levodopa/carbidopa (L/C) il dosaggio iniziale della formulazione 25 mg + 100 mg è di una compressa 3 volte/die. La posologia può essere aumentata di una compressa al giorno, o a giorni alterni, come necessario. La dose iniziale di Sirio® 12,5 mg + 125 mg e 25 mg + 250 mg è una compressa 1 o 2 volte/die aumentando, se necessario, di una compressa effervescente al giorno o a giorni alterni fino a che si

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

ottenga una risposta ottimale. In pazienti già in trattamento con formulazioni orali di L/C, il dosaggio di carbidopa + melevodopa utilizzato dovrà essere equivalente a quello precedentemente somministrato.

Come per altre formulazioni di levodopa + carbidopa disponibili, nella maggior parte dei pazienti può essere somministrata una dose massima di mantenimento compresa tra 3 e 6 compresse effervescenti al giorno.¹

Le compresse effervescenti vanno sciolte in circa 150 ml di acqua. L'associazione carbidopa + melevodopa non deve essere somministrata a pazienti di età inferiore a < 18 anni, in corso di gravidanza e durante l'allattamento.

La melevodopa è il profarmaco della levodopa, dotato di maggiore solubilità; secondo la scheda tecnica la formulazione liquida sembra permettere al principio attivo di giungere rapidamente alla sede di assorbimento, contribuendo al rapido raggiungimento dei livelli plasmatici. Dopo somministrazione orale, melevodopa è rapidamente e completamente idrolizzata a levodopa dalle esterasi intestinali. Circa l'80% della levodopa è escreta con le urine entro 24 ore.

La scheda tecnica di Sirio® riporta la tabella di conversione melevodopa-levodopa per equimolarità:

Melevodopa 314 mg = Levodopa 250 mg

Melevodopa 157 mg = Levodopa 125mg

Melevodopa 125.6 mg = Levodopa 100 mg

La carbidopa dopo somministrazione orale, viene rapidamente assorbita; la sua emivita plasmatica è inferiore alle 2 ore. La maggior parte della carbidopa è escreta con le urine entro 4 ore dalla somministrazione.¹

L'associazione carbidopa + melevodopa non è presente in PTR e pertanto in nessun PTP dell'AVEN; è comunque erogata in distribuzione diretta dalle Aziende USL di Reggio Emilia e di Modena.

La classe ATC N – Sistema Nervoso è già stata analizzata dalla CF AVEN, che ha deciso di inserire nel PT AVEN le seguenti associazioni:

- levodopa + benserazide contenuta nella specialità medicinale Madopar® compresse dispersibili 125 mg (100/25), capsule 125 mg, capsule RP125 mg, compresse divisibili 250 mg (200/50);

- levodopa + carbidopa contenuta nella specialità medicinale Sinemet® compresse 100 + 25 mg e 250 mg + 25 mg, compresse RM 100 + 25 mg e 200 + 50 mg;

- levodopa + carbidopa + entacapone nella specialità medicinale Stalevo® in tutti i dosaggi disponibili in commercio.

Il prezzo al pubblico di:

- una compressa di Sirio® è di 0,304 €;

- una compressa di Sinemet® varia da 0,099 € a 0,327 € a seconda della formulazione considerata

- una compressa di Madopar® da 0,157 € a 0,336 €.

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica è stata condotta sulle banche dati Medline ed Embase ed è stato reperito un solo RCT, in doppio cieco, double-dummy condotto su 74 pazienti con diagnosi di sindrome parkinsoniana con fluttuazioni motorie pomeridiane. Sono stati arruolati uomini e donne con età media $65,2 \pm 7$ anni. Lo studio è distinto in due fasi: 4 settimane in doppio cieco seguite da 8 settimane in aperto (opzionale per 26 pazienti appartenenti al braccio con carbidopa + melevodopa). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere L/C (Sinemet) 250/25 mg oppure la dose equivalente di carbidopa + melevodopa (M/C).

L'endpoint primario è il tempo di latenza all'on (tempo in minuti necessario per raggiungere la completa mobilità); gli endpoint secondari sono la valutazione della durata della fase on ed il punteggio totale della Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS).

Principali risultati:

60 pazienti su 74 hanno completato le 4 settimane di trattamento in doppio cieco, di cui 28/37 pazienti (76%) trattati con M/C e 32/37 pazienti (86%) trattati con L/C. L'endpoint primario è stato valutato considerando la popolazione ITT.

Nei pazienti trattati con M/C si è osservato un decremento del tempo di latenza all'on di - 28,8% (da $66,7 \pm 25,5$ min a $47,4 \pm 25,4$ min) e nei pazienti trattati con L/C il decremento è stato di - 15,3% (da $68,5 \pm 22,2$ min a $58 \pm 39,8$ min). La differenza del tempo di latenza fra i due gruppi confrontati è - 11,8 minuti (IC95% da - 23,3 a - 0,3; $p = 0,045$) a favore dell'associazione M/C.

Per gli endpoint secondari non sono state evidenziate differenze statisticamente significative. Nel corso dello studio non sono stati registrati eventi avversi gravi ed il profilo di sicurezza delle due associazioni è risultato simile (nausea, vomito, diarrea, confusione).

Commento: nel RCT sopradescritto non è stata dichiarata l'ipotesi statistica, per cui non è chiaro se si tratti di uno studio di superiorità, equivalenza o non – inferiorità. Inoltre la numerosità del campione è scarsa e non valutabile data la mancanza dell'ipotesi statistica e pertanto questi dati sono pertanto difficilmente interpretabili.

E' stato inoltre reperito uno studio osservazionale pubblicato di recente della durata di 6 mesi, in cui 75 pazienti sono passati da Sinemet o Madopar a Sirio (dosaggio equivalente) [gruppo A] ed a 109 pazienti trattati con Sinemet + Stalevo è stata effettuata parziale sostituzione di Sinemet con Sirio [gruppo B].

L'obiettivo è di valutare le fluttuazioni motorie giornaliere con somministrazione di Sirio in pazienti parkinsoniani; i metodi di valutazione impiegati sono un diario delle fluttuazioni on/off, l'impiego di UPDRS (II e III) e della scala di discinesia; inoltre è stato valutato il profilo degli eventi avversi.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Principali risultati: i pazienti del gruppo A hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa delle fluttuazioni ($p < 0,05$) con M/C rispetto a L/C; inoltre 45 pazienti (69%) riferiscono un miglioramento, ma si tratta di un parere soggettivo non misurato attraverso scale validate; la scala di discinesia è rimasta invariata nel passaggio da L/C a M/C; 10 pz (13%) ha interrotto il trattamento per intolleranza gastrica.

I pazienti del gruppo B hanno mostrato una riduzione dei periodi off ($p < 0,05$) soprattutto al mattino e al pomeriggio; 70 pazienti (59%) si sono detti soddisfatti per la velocità di risposta ed anche in questo caso la scala di discinesia è rimasta invariata; non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli autori concludono che lo studio ha consentito di osservare un miglioramento delle fluttuazioni motorie, in periodi critici della giornata (tarda mattinata e pomeriggio) soprattutto nei pazienti del gruppo B trattati con levodopa + carbidopa + entacapone (Stalevo) + Sirio.

Commenti: si tratta di uno studio osservazionale i cui risultati sono in gran parte attribuibili a valutazioni soggettive.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non si è osservata negli studi clinici l'insorgenza di reazioni avverse gravi e gli effetti indesiderati sono principalmente dovuti all'attività neurofarmacologica centrale della dopamina. Gli eventi avversi più frequenti sono di grado lieve-moderato e di breve durata come nausea e vomito, capogiri, cefalea, disturbi del sonno e confusione, affaticabilità, dolore toracico e meno frequentemente a carico del sistema cardiovascolare quali fluttuazioni della pressione arteriosa e aritmie.

L'associazione carbidopa + melevodopa è controindicata in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e nella fase acuta dell'infarto; non deve essere usata in pazienti con lesioni cutanee sospette non diagnosticate in quanto la levodopa può attivare un melanoma maligno.

Discussione:

Da una breve discussione dei dati presentati è emersa la decisione di non inviare la richiesta di inserimento in PTR dell'associazione carbidopa + melevodopa nella formulazione in compresse effervescenti in quanto l'analisi delle scarse evidenze non ha consentito di definire il posto in terapia del farmaco rispetto alle associazioni già disponibili in PTR e PT AVEN.

Per quanto riguarda le prerogative di tipo farmacocinetico (migliore biodisponibilità), non è stato possibile reperire studi che avvalorino le informazioni contenute in scheda tecnica.

La valutazione dell'efficacia dell'associazione carbidopa + melevodopa si è basata sull'unico RCT pubblicato, di piccole dimensioni, nel quale non è dichiarata l'ipotesi statistica; pertanto i risultati dello studio sono difficilmente interpretabili e scarsamente trasferibili alla pratica clinica. Anche i risultati dello studio osservazionale non sono stati ritenuti utili per definire il posto in terapia del farmaco viste le carenze di tipo metodologico evidenziate.

L'analisi del profilo di sicurezza dell'associazione carbidopa + melevodopa ha dimostrato una sostanziale sovrapposibilità a quello dell'associazione carbidopa + levodopa attualmente impiegata.

Un'ultima considerazione è stata riservata ai costi, in quanto sulla base delle considerazioni sopraesposte, il costo più elevato dell'associazione carbidopa + melevodopa rispetto alle associazioni levodopa + carbidopa non trova una giustificazione in termini di efficacia e profilo di sicurezza.

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 un **PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR** dell'associazione carbidopa + melevodopa.

Bibliografia:

1. Sirio. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Stocchi F. et al. Clinical Efficacy of a Single afternoon Dose of Effervescent Levodopa-carbidopa Preparation (CHF1512) in fluctuating parkinson Disease. Clin Neuropharmacology 2007; 30: 18 – 24
3. Zangaglia R, et al. Clinical experiences with levodopa methylester (Melevodopa) in patients with parkinson disease experiencing motor fluctuations: An open-label observational study. Clinical Neuropharmacology 2010; 33(2):61-66

- acido gadoxetico **APPROVATO**

Primovist® soluz. iniettabile 0,25 mmol/ml – 1 siringa 10 ml; classe C OSP; V08CA10

La richiesta di inserimento è stata inviata dal Prof. Pietro Torricelli, U.O. Radiodiagnostica 1 – Dipartimento Integrato dei Servizi Diagnostici e per Immagine dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata: "rilevamento e caratterizzazione di lesioni epatiche focali nelle immagini T1 pesate in Risonanza Magnetica". Si tratta di un medicinale per uso diagnostico solo per somministrazione ev. Le principali motivazioni sono le seguenti: "le caratteristiche di relattività e il maggior tasso di escrezione biliare dell'acido gadoxetico rispetto al Gadobenato-dimeglumina migliorano la detection delle lesioni focali epatiche ed in particolare la visualizzazione dell'albero biliare".

Nel Regolamento della CF AVEN è riportato che "E' necessaria la presenza dello specialista di competenza, in relazione al farmaco oggetto di discussione e di un farmaco-epidemiologo. In caso di assenza di uno specialista di riferimento per l'argomento trattato questo verrà rinviato alla riunione successiva".

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Dato che nella CF AVEN non è presente lo specialista in radiologia, per poter procedere alla valutazione di questo principio attivo nel rispetto di quanto stabilito nel Regolamento, è stato invitato il medico richiedente Prof. Torricelli, Direttore della U.O. DI Radiodiagnostica 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena.

Prima di approfondire la valutazione della richiesta di inserimento è necessario introdurre l'argomento relativo ai mezzi di contrasto.

I mezzi di contrasto (mdc) per risonanza magnetica (RM) si distinguono in paramagnetici (ioni usati: Fe, Mn e lantanidi) e in superparamagnetici (ossido di ferro). Si tratta di ioni metallici legati a chelanti che una volta iniettati ev determinano un mutamento del campo magnetico locale a livello dei tessuti nei quali si distribuiscono. Il parametro più importante che caratterizza un mezzo di contrasto per la risonanza magnetica è la rilassività (relaxivity) o efficacia paramagnetica, che quantifica la variazione indotta nel T1 o nel T2 in funzione della concentrazione.¹

I mezzi di contrasto con proprietà di ridurre notevolmente il T1 dei tessuti con cui vengono a contatto possono efficacemente mettere in risalto le zone raggiunte dall'agente. Questo è utile, ad esempio, per l'ottenimento di angiogrammi e per la visualizzazione di emorragie. Il contrasto T2 identifica particolarmente bene siero, acqua e liquido cefalorachidiano e viene utilizzato per valutare se ci sono edemi associati a particolari lesioni.¹

La RM con mezzo di contrasto epatospecifico è attualmente la più accurata metodica di imaging non invasivo per lo studio del fegato, con particolare riguardo ai seguenti ambiti:

- detection metastasi epatiche²
- detection e caratterizzazione di natura di lesioni focali nel fegato cirrotico³
- caratterizzazione di natura di lesioni focali nel fegato non cirrotico.⁴

I mdc disponibili per lo studio del fegato in risonanza magnetica possono essere distinti in:

a) mdc intravascolari/extracellulari: GD DTPA (Magnevist®), GD DOTA (Dotarem®), Gadobutrolo (Gadovist®).

Si tratta di mezzi di contrasto con i quali è possibile studiare la vascolarizzazione del tessuto epatico: si costruisce una semeiotica RM del tessuto;

b) mdc epatospecifici:

- *epatobiliari*: captati dall'epatocita ed escreti per via biliare, incrementano l'intensità di segnale del parenchima epatico normale nelle sequenze T1 pesate. Dato che nelle lesioni non sono presenti epatociti, riescono a metterle in evidenza per contrasto. Tra questi l'acido gadobenico o Gd BOPTA (Multihance) e l'acido gadoxetico o Gd EOB DTPA (Primovist);
- *reticoloendoteliali*: captati dalla cellula di Kupfer ed escreti per via urinaria; riducono l'intensità di segnale del parenchima epatico normale nelle sequenze T2 pesate. I mdc appartenenti a questa categoria sono il ferucarbotran (Resovist) e il ferumoxide (Endorem): entrambi sono poco impiegati. In particolare il ferumoxide possiede delle modalità di utilizzo piuttosto complesse in quanto va iniettato almeno 12 ore prima della RM e provoca, nella maggior parte dei casi, dolore al sito di iniezione.

Possono essere distinte due fasi successive dopo la somministrazione del mdc epatospecifico in RM:

1° fase: Intravascolare/extracellulare: avvengono in sequenza l'opacizzazione del sistema arterioso epatico (dopo 20-35" dall'iniezione del mdc), l'opacizzazione del sistema portale e del parenchima epatico (dopo 40-60") e la fase di equilibrio;

2° fase: Epatobiliare: il mdc è captato dall'epatocita attraverso meccanismo di trasporto attivo ionico transmembrana; si osserva l'incremento dell'intensità di segnale del parenchima epatico normale (in funzione della rilassività). Tale incremento è osservabile dopo 20 minuti con l'acido gadoxetico e dopo 40 minuti con l'acido gadobenico.

Note della Segreteria Scientifica:

Per quanto riguarda la richiesta di inserimento di acido gadoxetico, il PTR per la categoria V08 - Mezzi di contrasto lascia libera scelta alle singole commissioni circa i principi attivi da valutare e includere in Prontuario.

Gli unici due mezzi di contrasto epatospecifici per RM attualmente in commercio sono l'acido gadobenico e l'acido gadoxetico; si tratta di chelati di gadolinio e accorciano il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti.

L'acido gadoxetico è equamente eliminato per via renale ed epatobiliare, mentre l'acido gadobenico viene escreto in forma immodificata nelle urine in una quantità pari al 78% - 94 % della dose iniettata: il 2-4% della dose viene invece ritrovata nelle feci.^{5,6}

In tutti i PTP dell'AVEN è presente l'acido gadobenico, mentre l'acido gadoxetico è presente solo nel PTP di Parma limitatamente ai casi di colangio-RMN per definire l'albero biliare intraepatico. La CPF di Modena ne aveva negato l'inserimento nel novembre 2008 con le seguenti motivazioni: "la maggior sensibilità di acido gadoxetico nell'identificare lesioni del parenchima epatico dedotta sulla base di una maggiore escrezione biliare rispetto all'ac.gadobenico non è stata finora testata in studi clinici (non vi sono al momento studi di confronto verso altri mezzi di contrasto). L'acido gadoxetico ha un costo maggiore rispetto ai mezzi di contrasto già disponibili in PTP a fronte di una maggiore efficacia non dimostrata; a parere dei membri della CPF il maggior costo non sembra essere giustificato dal minore tempo di attesa per l'esecuzione dell'esame diagnostico rispetto all'impiego di acido gadobenico (10' vs 40)".

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Si riportano di seguito le principali caratteristiche dei due mezzi di contrasto epatospecifici attualmente disponibili:

Nome	Acido Gadoxetico (PRIMOVIST)	Acido Gadobenico (MULTIHANCE)
Formulazione	soluzione iniettabile 0,25 mmol/ml 1 siringa 10 ml	soluzione iniettabile 5, 10, 15, 20 ml 1 ml di soluzione contiene: ac. gadobenico 334 mg (0,5 M) come sale di dimeglumina.
Indicazioni registrate	Rilevamento di lesioni epatiche focali e fornisce informazioni sulla caratterizzazione delle lesioni nelle immagini T1 pesate in RM. Medicinale per uso diagnostico solo per somministrazione ev	- RM del fegato per la diagnosi di lesioni focali epatiche in pz con tumori epatici primitivi, sospetti o noti (es. carcinoma epatocellulare) o con malattia metastatica; - RM dell'encefalo e del midollo spinale dove migliora l'identificazione di lesioni e fornisce informazioni diagnostiche aggiuntive rispetto alla RM senza contrasto; - angiografia con RM (Angio-RM) in cui migliora l'accuratezza nella diagnosi di lesioni steno-occlusive clinicamente significative in pz con patologia vascolare sospetta o nota delle arterie addominali o periferiche.
Autorizzazione immissione in commercio	mutuo riconoscimento; in commercio in Italia dal 08/11/06	mutuo riconoscimento; in commercio in Italia dal 23/10/1988
Modalità somministrazione	soluzione acquosa pronta per l'uso che deve essere somministrata non diluita mediante iniezione in bolo ev alla velocità di circa 2 ml/sec. Qualsiasi soluzione non utilizzata nel corso dell'indagine deve essere scartata, in accordo con le normative locali.	aspirato nella siringa immediatamente prima dell'uso senza essere diluito. - Fegato e SNC: bolo ev o per infusione (10 ml/min.); - Angiografia RM: bolo ev con iniezione manuale o con l'ausilio di un iniettore automatico. Eventuali residui del prodotto devono essere eliminati e non sono più utilizzabili per successivi esami RM.
Posologia	0,1 ml/kg (= 0,025mmol/kg)	0,1 ml/kg (RM fegato) (= 0,050 mmol/kg) 0,2 ml/kg (RM SNC e Angio-RM)
Diagnostica per immagini	La fase ritardata (epatocitaria): tra 20 e 140 minuti dopo l'iniezione	Per la RM del fegato: - Imaging dinamico: immediatamente dopo il bolo. - Imaging tardivo: tra 40 e 120 minuti dopo l'iniezione, in funzione del tipo di quesito diagnostico.

Per quanto riguarda i costi è stata predisposta la seguente tabella di confronto:

p.a.	Dosaggio	Costo di 1 ml	Costo per lo studio di 1 paziente di 70 kg (= 7 ml)
Acido Gadoxetico (PRIMOVIST)	0,1 ml/kg	26,59 €	186,13 €
Acido Gadobenico (MULTIHANCE)	RM epatica: 0,1 ml/kg RM SNC e Angio RM: 0,2 ml/kg	5,95 €	41,65 € - 83,3 €

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta su Medline e sulla Cochrane Library ha consentito di reperire 1 RCT di confronto tra acido gadoxetico e acido gadobenico pubblicato di recente.⁷

Si tratta di uno studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, con l'obiettivo di confrontare l'enhancement di acido gadoxetico e di acido gadobenico in pazienti con parenchima epatico cirrotico o normale in fase dinamica e nella fase tardiva epatospecifica. Sono stati arruolati 295 pazienti adulti con sospette o note lesioni epatiche, randomizzati a ricevere 0,025 mmol/kg (0,1 ml/kg) ac. gadoxetico (146 pz) o 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg) di ac. gadobenico (149 pz) in boli ev (2 ml/s).

La RM è stata eseguita prima di somministrare il mdc, subito dopo il bolo di mdc e 20 min (ac. gadoxetico)/40 min (ac. gadobenico) dopo (fase tardiva epatospecifica).

L'endpoint primario dello studio è l'enhancement del parenchima epatico non tumorale (espresso in valore percentuale). Il confronto tra i 2 trattamenti è stato eseguito rapportando le percentuali ottenute e calcolando l'IC 95% del rapporto.

La non-inferiorità è dimostrata se il limite inferiore dell'IC 95% del rapporto è più elevato di 0,67; si dimostra invece la superiorità se l'IC 95% del rapporto non include 1.

Principali risultati: 31 pazienti sono stati esclusi dall'analisi per violazioni al protocollo. Malgrado la randomizzazione, i due gruppi non sono bilanciati: nel gruppo trattato con ac. gadoxetico è presente un maggior numero di pazienti con patologia epatica diffusa (60/146 verso 41/149) e cirrosi epatica (43/146 verso 27/149).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Endpoint primario: 57,24% per ac. gadoxetico verso 32,77% ac. gadobenico; il rapporto è 1,75 (95%IC 1,46 – 2,13) che dovrebbe indicare la superiorità di acido gadoxetico rispetto a acido gadobenico.

Il profilo di sicurezza dell'acido gadoxetico è sovrapponibile a quello dell'acido gadobenico; in scheda tecnica vengono riportati come eventi avversi non comuni (>1/1.000, <1/100) mal di testa, capogiri, parestesia, alterazione del gusto e parosmia, vasodilatazione e ipertensione, dispnea, vomito e nausea, rash e prurito, dolore al sito di iniezione.

Inoltre si ricorda che l'EMA, nel novembre 2009, ha trasmesso alcune raccomandazioni per minimizzare il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica associato alla somministrazione di mezzi di contrasto contenenti gadolinio. In particolare si raccomanda "per i mezzi di contrasto a medio (Vasovist, Multihance e Primovist) e basso rischio (Dotarem, Prohance e Gadovist) il CHMP raccomanda di aggiungere, nelle informazioni sulla prescrizione, avvertenze relative all'utilizzo nei pazienti con gravi problemi renali e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Il CHMP suggerisce che sia generalmente raccomandato di eseguire esami di laboratorio per evidenziare eventuali problemi renali prima di ricevere la somministrazione di questi mezzi di contrasto e che il medico e la madre, sottoposta ad esame diagnostico, devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per almeno 24 ore dopo l'esame".

Discussione:

Nel corso della discussione sono scaturite le seguenti osservazioni:

1. l'unico RCT di confronto tra i due mdc epatospecifici disponibili sembra dimostrare che la maggiore rilassività dell'acido gadoxetico sia in grado di incrementare il rapporto Segnale/Rumore aumentando il contrasto tra fegato sano e lesioni focali. Bisogna sottolineare che lo studio presenta alcuni problemi metodologici; infatti malgrado la randomizzazione i gruppi non sono ben bilanciati e l'ipotesi statistica di non-inferiorità/superiorità è male esplicitata;
2. è stato inoltre sottolineato che l'acido gadoxetico sembra avere una maggiore sensibilità per le metastasi epatiche superficiali e in generale per quelle inferiori ad 1 cm di diametro
3. la migliore visualizzazione delle vie biliari dimostrata dall'acido gadoxetico sembra sia legata alla maggiore escrezione biliare rispetto all'acido gadobenico;⁸
4. la maggior parte dei presenti concordano sul fatto che il maggior costo dell'acido gadoxetico non sembra essere giustificato dal minore tempo di attesa per l'esecuzione dell'esame diagnostico rispetto all'impiego di acido gadobenico (20' verso 40'), se non in una specifica e ben definita casistica di pazienti.

Pertanto, sulla base delle considerazioni sopraesposte e delle osservazioni emerse nel corso della discussione, nella pratica clinica l'impiego di acido gadoxetico dovrebbe essere riservato alle seguenti condizioni cliniche:

- a. studio del paziente cirrotico non candidato a biopsia epatica con lesione focale non caratterizzata da precedenti indagini (CEUS, TC mdc);
- b. studio del paziente con lesione/i metastatica/che suscettibile/i di terapia chirurgica per escludere la presenza di altre lesioni di piccole dimensioni che potrebbero modificare la scelta terapeutica;
- c. complicanza biliare nel paziente trapiantato non diagnosticabile con colangio-RM;
- d. caratterizzazione di natura del nodulo in fegato non cirrotico non definibili con altre metodiche (CEUS-TC mdc).

Il Prof. Torricelli a specifica domanda risponde che, sulla base delle indicazioni proposte, il numero di casi in cui impiegare il farmaco nell'ambito dell'AVEN è circa il 30% dei pazienti candidati ad un esame con mdc epatospecifico che numericamente è quantizzabile in circa 300 pazienti all'anno in tutta l'Area Vasta Emilia Nord.

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 mezzo di contrasto epatospecifico acido gadoxetico (Primovist®) **da riservare alle seguenti condizioni cliniche:**

- a. studio del paziente cirrotico non candidato a biopsia epatica con lesione focale non caratterizzata dalle indagini già eseguite (CEUS, TC mdc);
- b. studio del paziente con lesione/i metastatica/che suscettibile/i di terapia chirurgica per escludere la presenza di altre lesioni di piccole dimensioni che potrebbero modificare la strategia terapeutica;
- c. complicanza biliare nel paziente trapiantato non diagnosticabile con colangio-RM;
- d. caratterizzazione della natura di un nodulo epatico non definibile con altre metodiche (CEUS-TC mdc) in assenza di cirrosi.

Bibliografia:

1. La Radiologia Medica - Radiol Med 2004; 107 (Suppl 1 al N. 4): 32-33.
2. Huppertz C. et al. Improved detection of focal liver lesions at MR Imaging: multicenter comparison of Gadoxetic Acid-enhanced MR images with intraoperative findings. Radiology 2004; 230: 266-275
3. Bartolozzi et al. Biliary and reticuloendothelial impairment in hepatocarcinogenesis: the diagnostic role of tissue-specific MR contrast media. Eur Radiol 2007; 17: 2519-2530
4. Zech C. J. et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI: results of a multicenter trial. Invest Radiol 2008; 43: 504-511
5. Primovist. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

6. Multihance. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

7. Filippone A. et al. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: a comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Feb;31(2):356-64.

8. Hammerstingl R. et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist) – enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008; 18: 457 – 467.

III. Analisi delle classi ATC R – Sistema Respiratorio, S - Organi di senso e V - Vari

La Segreteria Scientifica ha elaborato una bozza del PT AVEN per le classi ATC R – Sistema Respiratorio, S – Organi di senso e V - Vari.

Per ragioni di tempo sono state valutate solamente le classi ATC R ed S.

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

1. Classe ATC R: si decide di

- non inserire in PT AVEN, tra gli antiasmatici per uso sistemico, il principio attivo *teofillina e aminofillina (im)*;
- inserire in PT AVEN il p.a. *omalizumab*; la CF AVEN ha inoltre stabilito di predisporre una scheda per la prescrizione di omalizumab a partire dalla modulistica messa a punto dalla CPF di Modena. Verrà predisposta una bozza da valutare nel corso della prossima riunione.

Sono inseriti anche *fenoterolo bromidrato, formoterolo fumarato, ossitropio bromuro, efedrina cloridrato, aminofillina (os ed ev), dornase alfa, diidrocodeina modanato e levodropropizina, cetirizina di cloridrato, loratadina, ketotifene fumarato acido, surfattante alveolare suino, ossido di azoto gas*.

2. Classe ATC S: si decide di

- non inserire in PT AVEN:
acido fusidico, apraclonidina, clonidina, diclofenamide sodica, brinzolamide, levobunololo, carteololo, dapiprazolo;
- inserire in PT AVEN:
netilmicina, povidone ioduro, acetilcolina cloruro, dorzolamide, timololo/dorzolamide e timololo/lanaprost, lanaprost, bimatoprost e travoprost, ossibuprocaina cloridrato e lidocaina cloridrato, verteporfina, pegaptanib e ranibizumab.

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

Non sono attualmente disponibili nuovi documenti prodotti dalla CRF rispetto a quelli presentati nella riunione della CF AVEN del 27 aprile us.

V. Varie ed eventuali

- **calendario riunioni CF AVEN secondo semestre 2010:** viene approvato il calendario delle riunioni del secondo semestre 2010 che si terranno a Parma;

- **programmazione attività gruppi di lavoro AVEN:**

la Segreteria Scientifica riferisce che a fine maggio si riunirà il gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci anestesivi con l'obiettivo di effettuare alcuni approfondimenti, stabiliti dalla CF AVEN nel corso della revisione del PT AVEN, relativi a:

- miorilassanti ad azione periferica (NMBA) non depolarizzanti (rocuronio, vecuronio, cisatracurio, mivacurio, atracurio)
- sulfentanil
- droperidolo
- levobupivacaina
- plasma expander.

La Segreteria Scientifica chiede inoltre di poter condividere la programmazione anche degli altri gruppi di lavoro AVEN che la Commissione ha deciso di attivare nel corso della revisione del PT AVEN, tenendo conto soprattutto delle risorse attualmente disponibili.

Dopo una breve discussione, i presenti concordano di:

- definire i criteri per individuare le priorità di attivazione dei gruppi di lavoro;
- individuare nuove modalità di lavoro dei gruppi stessi da definire in base ai mandati ricevuti;
- concordare con le Direzioni Sanitarie le priorità.

La riunione si chiude alle 18.00

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.