

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 23/03/2009

Alla c.a. Componenti della Commissione Provinciale del farmaco di Modena
Loro Sedi

OGGETTO: Verbale riunione Commissione Provinciale di Modena.

Presenti

C. Andreoli, M. Bondi, N. Carulli, M. De Rosa, R. Esposito, M. Grandi, L. Iughetti, G. Luppi, S. Maltoni, P. Nichelli, M. Pantaleoni, T. Pesi, A. Tassi

Assenti

G. Benedetto, N. Borelli, G. Cioni, E. Longinotti, N. Magrini, R. Rossi, S. Santachiara.

Assenti giustificati

R. Di Lorenzo, G. Longo, A. M. Marata, M. Marazzi, G. Pinelli, S. Ricci, L. Richeldi.

La riunione si è tenuta il 24 febbraio 2009 presso l'aula Coppo dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno:

I. APPROVAZIONE DEL VERBALE DELLA RIUNIONE DEL 27/01/2009.

II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Principio attivo e nome commerciale	Richiedente e data	Indicazione proposta	pag
Tossina botulinica (Botox®)	Dott. P. Vacondio, Cure Palliative, ASL (14/10/2008)	scialorrea in pazienti con SLA uso off-label	2
Povidone-iodio (Oftasteril®)	Prof. Cavallini, Oculistica, AO Modena (7/1/2009)	preparazione del campo operatorio oftalmico e irrigazione superficie oculare	3
Acido fusidico (Fucidin® unguento)	G. Alagna, Ambulatorio territoriale di Dermatologia, ASL di Modena (21/01/2009)	trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli, in particolare trattamento delle ustioni e delle ulcere	4
Tossina botulinica A (Xeomin®)	Dott. Valzania, Clinica neurologica, ASL di Modena (14/01/2009)	distonia cervicale e blefarospasmo	4
Dexrazoxano (Savene®)	Prof. Marasca, Ematologia, AO Policlinico di Modena (3/7/2008)	trattamento dello stravasato di antracicline	6
Ibuprofene ev (Pedeia®)	K. Rossi, Neonatologia, AOsp Modena (4/7/2008)	trattamento del dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 34 settimane	8

II. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI (pag 10)

IV. VARIE ED EVENTUALI (pag 11)

- ✓ relazione sintetica sulle attività della CPF nell'anno 2008
- ✓ programmazione attività di monitoraggio sui consumi farmaceutici per il 2009
- ✓ "In primo piano" con le decisioni della CRF del 15/01/2009
- ✓ relazione sull'utilizzo di ziconotide

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

La riunione è iniziata alle 15:15.

I. APPROVAZIONE DEL VERBALE DELLA RIUNIONE DEL 27/01/2009.

Approvato all'unanimità.

II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

1. Tossina botulinica A uso off-label – **no PTR** per questa indicazione.

PARERE FAVOREVOLE AD AUTORIZZARE SINGOLI CASI previo esame della documentazione da parte della CPF.

Richiesta inviata da dott. P. Vacondio, Percorso provinciale SLA, Distretto di Modena (PG 79039 del 14/10/2008):

[...] si richiede di autorizzare l'uso del BOTOX per il trattamento della scialorrea nella SLA.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** BOTOX® 100 Unità Allergan polv. per soluz. iniett. 1 flac.no 100 Unità
- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento di blefarospasmo, spasmo emifacciale e distonie focali associate; distonia cervicale (torcicollo spasmodico); spasticità focale associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore; spasticità del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale; iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.
- **Farmaci utilizzabili** secondo il richiedente (tutti usi off-label):

Prodotto	Principio attivo	Indicazioni autorizzate	costo
Transcop 1, 5 mg 4 cerotti transdermici	scopolamina classe C no PTP, no PTR	prevenzione e trattamento della nausea e del vomito da movimento (mal d'auto, mal di mare, mal d'aria o di spazio)	a discrezione fino al 2005: 12,8€
Laroxyl 10mg 30 cpr riv 25mg 25 cpr riv gtt 20ml (40mg/ml)	amitriptilina cloridrato classe C in PTP e in PTR	Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche. Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.	30 cpr riv da 10mg: 3,75€ 25 cpr riv da 25mg: 4,15 € gocce 40mg/ml 20 ml: 3 €
Botox 100 Unità Allergan polvere per soluzione iniettabile	tossina botulinica A Classe H in PTP e in PTR	trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> • blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali associate; • distonia cervicale (torcicollo spasmodico); • spasticità focale: <ul style="list-style-type: none"> - associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore; - del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale. • iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico. 	212,98 €

Ha relazionato il Prof. P. Nichelli.

Inquadramento della patologia

La scialorrea è un disturbo frequente ed invalidante in molte malattie neurodegenerative, quali la malattia di Parkinson, i parkinsonismi, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Il trattamento con farmaci anticolinergici e/o chirurgico di ablazione delle ghiandole salivari è scarsamente efficace e gravato da effetti collaterali. Negli ultimi anni sono comparse in letteratura diverse segnalazioni sull'uso della tossina botulinica nella scialorrea. L'efficacia clinica della tossina è conseguente al blocco del rilascio dell'acetilcolina a livello del recettore post-gangliare parasimpatico delle ghiandole salivari parotide e sottomandibolare.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Evidenze disponibili

Una serie di studi clinici di tipo osservazionale "in aperto" ha documentato l'efficacia e la sostanziale sicurezza della terapia, in particolare quando il farmaco è iniettato nella parotide.

Due trial clinici randomizzati hanno esaminato questo tipo di terapia: nello studio di Lipp¹ in 32 pazienti sono state somministrate iniezioni di 18,75, 37,5, 75 MU di BTX-A (tossina botulinica A) per parotide. Con il dosaggio di 75 MU di BTX-A si ottenne una riduzione del 50% circa della saliva.

Nello studio di Ondo,² eseguito su pazienti con morbo di Parkinson, è stato esaminato un regime con iniezioni di BTX-B (tossina botulinica B) a dose singola con iniezione combinata delle ghiandole parotidi e sottomandibolari. In entrambi gli studi gli effetti collaterali sono stati modesti. La durata dell'effetto è in media di 2-3 mesi.

In un paziente con SLA bulbare è stato recentemente segnalato³ un grave deterioramento della fonazione e della deglutizione in seguito ad iniezione combinata di BTX-A nella parotide e nelle ghiandole sottomandibolari. In un altro caso di SLA bulbare è stata riportata una dislocazione della mandibola in seguito al raddoppio della dose in seguito a iniezione bilaterale nelle ghiandole parotidiche.⁴

In conclusione, le complicanze della terapia con BTX in paziente con SLA appaiono eccezionali e dipendenti da iniezioni combinate nelle ghiandole sottomandibolari o ad un incremento troppo rapido della dose. Considerata l'efficacia della terapia e il carattere fortemente disabilitante del sintomo scialorrea nella SLA, l'infiltrazione locale con BTX appare preferibile alle terapie alternative. La particolare compromissione della fonazione e della deglutizione dei pazienti con SLA, pur in assenza di studi controllati comparativi, indicano una preferenza per il trattamento in sede parotide.

Dopo avere esaminato la documentazione e le evidenze a supporto, la CPF ha fatto le seguenti considerazioni

- le evidenze disponibili indicano che il trattamento con tossina botulinica può rappresentare un'alternativa appropriata ed efficace nei pazienti con SLA che presentano scialorrea,
- la CPF non può approvare un uso off-label allargato di un farmaco anche se questo è già presente in PTP.

Pertanto la CPF dispone che l'impiego off-label di tossina botulinica per il trattamento della scialorrea in pazienti con SLA debba essere autorizzato per ogni singolo paziente da parte della CPF.

Si ricorda inoltre che, trattandosi di un utilizzo off-label, il prescrittore dovrà acquisire il consenso informato da parte del paziente prima di iniziare la terapia.

Riferimenti bibliografici

1. Lipp A, et al. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology*. 2003; 61:1279-81.
2. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62(1):37-40.
3. Meijer JW, et al. Acute deterioration of bulbar function after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008; 87: 321-4
4. Tan EK et al. Recurrent jaw dislocation after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001; 190:95-7.

2. **Povidone-iodio per uso oftalmico** – PTR - **INSERITO in PTP**

Richiesta inviata da prof. G. M. Cavallini Oculistica, AO Policlinico di Modena (PG 43168 del 28/05/2008) con la seguente motivazione:

"Eseguire interventi chirurgici in sicurezza disinfettando interno ed esterno dell'occhio".

Il 12/12/2008 la Segreteria Scientifica aveva chiesto alcuni chiarimenti al Prof. Cavallini in merito alle procedure di preparazione del campo operatorio attualmente in uso ed agli studi a supporto dell'utilizzo.

Il Prof. Cavallini ha inviato una risposta arrivata alla Segreteria Scientifica il 19/01/2009 che verrà distribuita durante la riunione (è pervenuta solo in cartaceo).

Note della Segreteria Scientifica

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** OFTASTERIL® 5% 25 contenitori 15 ml, Alfa Intes
- **Indicazione terapeutica registrata:** preparazione del campo operatorio (palpebre, ciglia e guance) e per irrigazione della superficie oculare (cornea, congiuntiva e fornici palpebrali).
- **Farmaci già presenti in PTP** con indicazione simile: nessuno
- **Posologia e modo di somministrazione:** saturare l'ovatta sterile del liquido contenuto nel flacone e iniziare a preparare le ciglia e i margini palpebrali. Ripetere per le palpebre, guance e fronte in maniera circolare fino a pulizia di tutto il campo operatorio. Ripetere tre volte. Posizionare il

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

blefarostato e irrigare con il prodotto cornea, congiuntiva e fornici palpebrali. Aspettare due minuti, quindi rimuovere l'Oftasteril dalla superficie oculare irrigando sulla cornea, congiuntiva e fornici palpebrali soluzione polisalina sterile.

- **Prezzo al pubblico di povidone-iodio**
 - ad uso oftalmico, Oftasteril 5%, 25 contenitori da 15 ml: 230,00 €
 - ad uso dermatologico, Betadine chirurgico 10%, 1000 ml: 10, 80 €
- **Classe di rimborsabilità:** C

In considerazione del fatto che fino ad ora la sterilizzazione del campo operatorio avveniva mediante una soluzione estemporanea di iodio-povidone preparata a partire da quella ad uso dermatologico, che il precedente utilizzo costituiva un impiego off-label e che al momento è disponibile la preparazione ad uso oftalmico di iodio-povidone (che presenta la specifica indicazione terapeutica autorizzata: preparazione del campo operatorio - palpebre, ciglia e guance - e per irrigazione della superficie oculare - cornea, congiuntiva e fornici palpebrali -) la CPF **APPROVA** la richiesta di inserimento di iodio-povidone ad uso oftalmico nel PTP di Modena.

3. **Acido fusidico** – PTR- **INSERITO in PTP**

Richiesta inviata dal Dottor Giorgio Alagna, Ambulatorio territoriale di Dermatologia, D.to di Sassuolo, ASL di Modena (PG 4415 del 21/01/2009).

Impiego proposto: *Trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli, in particolare trattamento delle ustioni e delle ulcere.*

Motivazione: *Il trattamento delle ulcere e delle ustioni prevede l'utilizzo delle formulazioni in unguento, questo favorisce la rigenerazione dei tessuti attivando i fibroblasti. Il sodio fusidato è in formulazione unguento ed inoltre possiede uno spettro antibatterico particolarmente mirato sui gran positivi con un'incidenza di resistenze particolarmente bassa. Garantisce un'ottima penetrazione cutanea grazie alla sua struttura simil-steroidica.*

Note della Segreteria Scientifica

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** FUCIDIN[®] unguento 2% 30 g (Leo-Pharmaceuticals, Formenti)
- **ATC5:** D06AX01
- **Indicazione terapeutica registrata:** Trattamento delle infezioni cutanee causate da batteri sensibili all'acido fusidico
- **Classe di rimborsabilità:** C
- **Farmaci già presenti in PTP** con indicazione simile:
D06BA01 Sulfadiazina argentea loc Sofargen 1% 50 g crema (fascia C)
- **Posologia e modo di somministrazione:** applicazione locale, 1 applicazione al giorno
- **Prezzo al pubblico:** 11,5 €

La CPF di Modena ha preso in esame le evidenze disponibili a supporto dell'uso di acido fusidico nelle infezioni cutanee da germi sensibili e in considerazione del fatto che:

- in seguito all'adeguamento dei prontuari locali al Prontuario Regionale la CPF di Modena ha dovuto eliminare dal proprio Prontuario la gentamicina ad uso dermatologico,
- acido fusidico ad uso dermatologico è presente in PTR,
- è necessario che, oltre alla sulfadiazina argentea, i clinici abbiano a disposizione per il trattamento delle infezioni cutanee e delle ustioni un'alternativa terapeutica di provata efficacia,

APPROVA l'inserimento di acido fusidico ad uso dermatologico nel PTP di Modena.

4. **Tossina botulinica A** - PTR e PTP - **INSERITO in PTP**

Richiesta inviata dal Dottor Franco Valzania, Clinica Neurologia, D.to di Neuroscienze, ASL di Modena (PG 2527 del 14/01/2009).

Impiego proposto: *distonia cervicale e blefarospasmo.*

Motivazione: *Prodotto meno allergenico in quanto con minimo carico proteico, e quindi meno portatore di reazione acuta e di resistenza immunologica cronica. Più stabile, conservabile a temperatura ambiente, utilizzabile per 24 ore dopo la diluizione (3-4 ore per i prodotti già in commercio).*

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Note della Segreteria Scientifica

Xeomin contiene la tossina botulinica di tipo A (già presente in PTP come principio attivo) ma purificata dalle proteine complessanti, presumibilmente responsabili dei fenomeni alla base di reazioni allergiche acute e dello sviluppo di resistenza immunologica cronica (la percentuale di pazienti che diventano resistenti al trattamento con Botox è di circa il 17%).

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** XEOMIN® 1 fiala 10 UDL50 (Allergan)
- **ATC5:** M03AX01
- **Indicazione terapeutica registrata:** Xeomin è indicato per il trattamento sintomatico del blefarospasmo e della distonia cervicale di forma prevalentemente rotazionale (torcicollo spasmodico) nell'adulto.
- **Classe di rimborsabilità:** C
- **Tipo di autorizzazione:** mutuo riconoscimento
- **Posologia e modo di somministrazione:**
Distonia Cervicale: 100-200 U/3mesi per paziente
Blefarospasmo: 50-100U/3mesi per paziente
- Può essere conservato a temperatura ambiente
- **Farmaci già presenti in PTP** con indicazione simile:

M03AX01 Tossina Botulinica A im Botox 100 ui fl H T<-5°C
RMP

RMP tossina botulinica A: il farmaco può essere impiegato:

- per il trattamento del blefarospasmo e dello strabismo associato a distonia compreso il blefarospasmo benigno essenziale e le alterazioni del VII paio di nervi cranici in pazienti di età superiore a 12 anni distonia cervicale
- per il trattamento della distonia cervicale, della deformità da piede equino e della spasticità per paralisi cerebrale
- per il trattamento delle ragadi anali come alternativa all'intervento chirurgico
- per il trattamento dell'ipertono sfinterico associato alla presenza delle ferite chirurgiche nel post-operatorio dell'intervento di emorroidectomia sec. Milligan e Morgan.
- Il rapporto di conversione con Botox è di 1:1
- **Prezzo al pubblico:**
Xeomin 1 fiala 10 UDL50 (Allergan): 212,98 € (fascia H)
Botox 100 UI fl (Merz): 212,98 € (fascia H)

Indicazioni terapeutiche	Tossina botulinica A	
	BOTOX® 100 u. Allergan	XEOMIN® 100 udl privo di proteine complessanti
blefarospasmo	X	X
spasmo emifacciale	X	
distonie focali associate	X	
distonia cervicale (torcicollo spasmodico)	X	X
spasticità focale associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore	X	
spasticità focale del <u>polso e della mano</u> in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale	X	
<u>iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle</u> che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico	X	
CLASSE SSN	H/OSP1	H/OSP1
COSTI al pubblico	212,98	212,98

Evidenze disponibili

Sono disponibili complessivamente 5 studi clinici di cui due condotti su 46 volontari sani e tre (uno di fase 2 e due di fase 3) su 816 pazienti di cui 516 con distonia cervicale e 300 con blefarospasmo.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Verranno analizzati più in dettaglio i due studi di fase III che hanno confrontato Botox verso Xeomin: si tratta di due studi randomizzati e controllati, multicentrici e in doppio cieco, di non-inferiorità.

Il primo studio¹ ha coinvolto 463 pazienti con distonia cervicale già stabilmente controllati con una terapia a base di Botox (dose totale somministrata compresa tra 70 e 300 UI), con un punteggio stabilito mediante la Toronto Western Spasmodic Torcicollo Scale (TWSTRS) ≥ 10 , un punteggio di rotazione ≥ 2 ed un punteggio di rotazione maggiore di quello laterale e posteriore. La durata dello studio è stata di 16 settimane. Nella sezione metodi non viene specificato qual'è stato il margine di non-inferiorità preso in considerazione. L'esito primario dello studio è stato il cambiamento del punteggio TWSTRS a 28+7 giorni dal trattamento rispetto al baseline. L'analisi è stata by-treatment, ha coinvolto 420 pazienti trattati con una dose media di 140,4+51,4U/iniezione di Xeomin e 138,9+46,8U/iniezione di Botox ed ha evidenziato una efficacia di Xeomin sovrapponibile a quella di Botox. Anche il profilo di sicurezza non ha evidenziato differenze sostanziali tra i due trattamenti (miglioramento di circa 11 punti nel punteggio TWSTRS a 28 giorni).

Lo studio di Roggenkämper² ha invece coinvolto 304 pazienti affetti da blefarospasmo e già precedentemente trattati con Botox con una risposta stabile. I pazienti sono stati randomizzati a Xeomin (dose totale/iniezione: 39,6+13,3U) o Botox (dose totale/iniezione: 40,8+14,2U) e sono stati osservati per 16 settimane. Esito primario dello studio è stato il cambiamento del punteggio di Jankovich (Jankovich Rating Scale, JRS, 0-8) alla visita di controllo con un margine di inferiorità fissato in 0,8 punti della scala JRS. Hanno terminato lo studio 256 pazienti e non state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due trattamenti nei punteggi finali JRS (la differenza tra i due trattamenti è stata di 0,23 punti con l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza a 0,22, inferiore rispetto al margine di non inferiorità prefissato, ovvero 0,8).

Sulla base delle evidenze al momento disponibili e del fatto che la tossina botulinica di tipo A è già presente in PTP, la CPF di Modena approva l'inserimento nel PTP di Modena della tossina botulinica di tipo A purificata dalle proteine complessanti, esclusivamente per le indicazioni terapeutiche approvate (trattamento sintomatico del blefarospasmo e della distonia cervicale di forma prevalentemente rotazionale -torcicollo spasmodico- nell'adulto).

Bibliografia

1. Benecke et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005; 64: 1949-51
2. Roggenkämper P, et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. J Neural Transm. 2006; 113:303-12.

5. **Dexrazoxano – no PTR** per questa indicazione – **PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Richiesta inviata dal Prof. Roberto Marasca, Ematologia, D.to di Oncologia ed Ematologia, AO Policlinico, (PG 53112 del 03/07/2008).

Impiego proposto: *Trattamento dello stravasamento di antracicline*

Motivazione: *Savene è l'unica specialità medicinale con l'indicazione al trattamento degli stravasamenti di antracicline ottenuta tramite registrazione EMEA. Comprovata efficacia negli studi pre-clinici e clinici*

Note della Segreteria Scientifica

Dexrazoxano è già presente in PTR ma come formulazione in fascia H (Classe H - medicinali non concedibili dal sistema sanitario nazionale dalle farmacie aperte al pubblico ovvero classe A per uso ospedaliero) prescrivibile con ricetta di tipo OSP1 (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - vietata la vendita al pubblico) che corrisponde alla specialità Cardioxane.

Cardioxane ha un'indicazione terapeutica autorizzata diversa da Savene ovvero la "prevenzione della cardiotoxicità cronica cumulativa causata dall'uso di doxorubicina o epirubicina in pazienti affetti da tumore avanzato e/o metastatico dopo terapia con antracicline".

Cardioxane è disponibile in commercio allo stesso dosaggio di Savene (1 flacone 500 mg polvere liofilizzata per soluzione per infusione endovenosa) ma ad un costo nettamente inferiore (il suo costo al mg è di 0,14€ mentre quello di Savene è di 3,04€/mg, vedi tabella di seguito).

Farmaco	Savene	Cardioxane
Dosaggio	20 mg/ml polv. per soluz. iv sacca 25 ml sol. 500 ml 10 fl	1 flacone 500 mg polvere liofilizzata per soluzione per infusione

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

		endovenosa
Costo al pubblico/confezione (€)	15200	70,76*
mg totali/confezione	500 mg x 10 fl = 5000 mg	500 mg
Costo al pubblico/mg (€)	=15200/5000=3,04€	=70,76/500=0,14€

* prezzo in vigore dal 26/02/2009; prezzo precedentemente in vigore: 94,32 €).

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** SAVENE® 20 mg/ml polv. per soluz. iv sacca 25 ml sol. 500 ml 10 fl (TopoTarget)
- **ATC5:** V03AF02
- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento dell'extravasazione dell'antraciclina
- **Classe di rimborsabilità:** C (OSP1)
- Autorizzazione all'immissione in commercio in Italia: 16/6/2008
- Autorizzazione EMEA: 28/07/2006 (**medicinale orfano** a partire dal 19/9/2001)
- **Farmaci già presenti in PTP** con indicazione simile: nessuno
- **Posologia e modo di somministrazione:** somministrare sotto il controllo di un medico esperto nell'impiego degli agenti chemioterapici contro il cancro. Savene deve essere somministrato 1 volta al giorno per 3 giorni consecutivi. La dose raccomandata è: giorno 1: 1.000 mg/m²; giorno 2: 1.000 mg/m²; giorno 3: 500 mg/m². Non c'è esperienza su riduzione/aumento della dose nè su variazioni della posologia nel trattamento dell'extravasazione. Per i pazienti con una superficie corporea > 2 m², la singola dose non deve superare i 2.000 mg. La dose indicata deve essere somministrata sotto forma di infusione endovenosa nel corso di 1 o 2 ore in una grande vena di un arto/superficie diverso(a) da quello(a) interessato(a) dall'extravasazione. La prima infusione deve iniziare il prima possibile e, in ogni caso, entro le prime 6 ore dall'evento. Eventuali misure di raffreddamento, come ad es. impacchi di ghiaccio, devono essere rimosse dalla zona d'interesse almeno 15 minuti prima della somministrazione di Savene per consentire una circolazione sanguigna sufficiente. I giorni di trattamento 2 e 3 devono iniziare alla stessa ora (+/- 3 ore) del giorno 1.
- **Prezzo al pubblico:** 15200,00 €

Lo stravasato di antracicline può provocare una necrosi tissutale più o meno estesa e può avere conseguenze più o meno gravi. Il trattamento di riferimento per prevenire la necrosi da antracicline è il dimetilsolfossido applicato localmente. Su circa 150 pazienti trattati con dimetilsolfossido solo 1 si deve successivamente sottoporre a chirurgia ed in circa il 10% dei pazienti trattati con DMSO si verificano sequele.

Evidenze disponibili

Sono disponibili 2 studi registrativi (TT01 e TT02), non comparativi, che hanno arruolato complessivamente 54 pazienti con stravasato di antracicline.

Sono entrambi studi prospettici, multicentrici, aperti e a braccio singolo.

La diagnosi dello stravasato è stata comprovata tramite biopsia e analisi con microscopio a fluorescenza.

Esito primario degli studi TT01 e TT02 è stata la percentuale di pazienti con stravasato di antraciclina che in seguito al trattamento con Savene hanno evitato la chirurgia.

In seguito a trattamento con Savene 53/54 pazienti (98,2%) non hanno necessitato di chirurgia.

Come esiti secondari sono stati valutati la tollerabilità, la continuazione del programma cicli di chemioterapia, la valutazione dei postumi/sequelae a lungo termine.

I risultati hanno evidenziato che il 70,4% dei pazienti ha continuato la chemioterapia come da programma iniziale, il 72,2% non ha riportato postumi/sequelae conseguenti allo stravasato di antracicline, il 27,8% ha avuto almeno una sequelae conseguente allo stravasato ma non ci sono stati casi di ulcerazioni o necrosi a 3 mesi di follow up successivi al trattamento con Savene.

Tuttavia, mentre la sola tossicità conosciuta del DMSO è costituita da una irritazione locale, circa il 10% dei pazienti trattati con dexrazoxano hanno avuto un'infezione che è stata giudicata dagli sperimentatori probabilmente correlata con il trattamento; inoltre, oltre ai problemi ematologici già conosciuti per dexrazoxano (leucopenia, trombocitopenia), durante i due studi si sono verificati altri effetti indesiderati gravi quali un aumento considerevole delle transaminasi epatiche, un aumento della creatinina, ipo o iperkaliemia.

Considerando che

- il principio attivo non è presente in PTR,
- gli studi disponibili sono pochi, su una casistica poco numerosa e non di confronto verso il trattamento solitamente utilizzato (DMSO, impacchi freddi, cortisone per uso topico),

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- il costo di questa formulazione del dexrazoxano risulta molto più elevato rispetto al prezzo di quella autorizzata per la prevenzione della cardiotoxicità da antracicline (pur avendo lo stesso tipo di formulazione farmaceutica)
- secondo le previsioni indicate nella richiesta l'extravasazione da antracicline dovrebbe essere un evento raro (il numero annuo previsto di pazienti da trattare è di 3-5),
- il trattamento con dexrazoxano deve avvenire al massimo entro 6 ore dallo stravasamento di antracicline,

la CPF ha espresso **parere NON FAVOREVOLE** ad inviare la richiesta di inserimento in PTR di questa formulazione di dexrazoxano.

Dispone tuttavia che i Servizi di Farmacia ne tengano a disposizione una confezione in caso di necessità. La richiesta del farmaco alla Farmacia dovrà avvenire mediante richiesta motivata e personalizzata (RMP).

6. **Ibuprofene ev – no PTR** per la via di somministrazione richiesta - **PARERE FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Richiesta inviata dalla Dr.ssa Katia Rossi, Neonatologia, Dipartimento Materno-Infantile, AO Policlinico, (PG 53579 del 04/07/2008).

Impiego proposto: *Trattamento del dotto arterioso pervio (PDA) emodinamicamente significativo nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 34 settimane.*

Motivazione: *Nel pretermine, soprattutto di e.g. < 32 settimane e/o di peso alla nascita < 1500 g, la persistenza della PDA, emodinamicamente significativo, si associa, in percentuale variabile in base alle diverse casistiche, a maggior incidenza di scompenso cardiaco, emorragia polmonare, enterocolite necrotizzante (NEC), broncodisplasia (BPD) e retinopatia della prematurità (ROP).*

Da qui la necessità di indurre la chiusura del DA se presenta caratteristiche ecocardiografiche ritenute emodinamicamente significative. La chiusura farmacologica della PDA prevede l'impiego di inibitori non selettivi della cicloossigenasi che, ostacolando la produzione delle prostaglandine, determinano vasocostrizione del tessuto duttale. Nei primi anni '90 si è cominciato a valutare la possibilità di l'ibuprofene per via endovenosa come trattamento farmacologico della PDA. L'ibuprofene attualmente disponibile nella nostra U.O. è rappresentato da una soluzione iniettabile per via intramuscolare di ibuprofen lisina, il cui uso è controindicato nei bambini di età inferiore ai 14 anni e contiene come eccipiente sodio metabisolfito sostanza di cui è nota la potenziale tossicità. A ciò si aggiunga che il preparato, da utilizzarsi nell'adulto, ha una formulazione estremamente concentrata tale da rendere impossibile la ricostituzione dell'esatto dosaggio da somministrare e quindi possibile causa di insuccesso terapeutico. Per quanto riguarda il farmaco Pedeo® esistono studi clinici condotti sul prematuro che ne hanno confermato efficacia e sicurezza. Tale formulazione di ibuprofene puro ne permette un utilizzo esatto del dosaggio e non contiene tra gli eccipienti sostanze potenzialmente tossiche.

Note della Segreteria Scientifica

L'ibuprofene è già presente in PTR e in PTP ma con una indicazione ed un ATC5 diversi.

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** Pedeo 5 mg/ml soluzione iniettabile uso endovenoso 2 ml 4 fiale
- **ATC5:** C01EB16
- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento del dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 34 settimane
- **Classe di rimborsabilità:** C (OSP1J, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero)
- Autorizzazione all'immissione in commercio in Italia: 13/06/2005
- Autorizzazione EMEA: 29/07/2004 (medicinale orfano a partire dal 14/02/2001)
- **Farmaci già presenti in PTP** con indicazione simile: nessuno (viene usata off-label indometacina, Liometacen, 50 mg/2 ml polv. per soluz. iniett. im ev 6 fiale + 6 fiale solv)
- **Posologia e modo di somministrazione:** solo per uso ev. La terapia va eseguita esclusivamente presso un'unità di terapia intensiva neonatale, sotto la supervisione di un neonatologo esperto. Un ciclo terapeutico è definito come 3 dosi da somministrare per via ev a intervalli di 24 ore. Determinare la dose di ibuprofene a seconda del peso corporeo come indicato di seguito:
1a iniezione: 10 mg/kg;
2a e 3a iniezione: 5 mg/kg.

In caso di mancata chiusura del dotto arterioso nelle 48 ore successive all'ultima iniezione o in caso di riapertura dello stesso, è possibile somministrare un secondo ciclo di 3 dosi, come illustrato in

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

precedenza. Qualora non si osservino cambiamenti anche dopo il secondo ciclo di terapia, può rendersi necessaria la chiusura chirurgica del dotto arterioso pervio

- **Prezzo al pubblico:** 625,51€

Inquadramento della patologia¹

Nel pretermine, soprattutto di e.g. < 32 settimane e/o di peso alla nascita <1500 g, la persistenza del dotto arterioso pervio (PDA) emodinamicamente significativo, si associa, in percentuale variabile in base alle diverse casistiche, a maggior incidenza di scompenso cardiaco, emorragia polmonare, enterocolite necrotizzante (NEC), broncodisplasia (BPD) e retinopatia della prematurità (ROP).

Da qui la necessità di indurre la chiusura del dotto arterioso se presenta caratteristiche ecocardiografiche ritenute emodinamicamente significative.

La chiusura farmacologica della PDA prevede l'impiego di inibitori non selettivi della cicloossigenasi che, ostacolando la produzione delle prostaglandine, determinano vasocostrizione del tessuto duttale. Il farmaco di riferimento è costituito dall'indometacina¹ che risulta efficace in circa l'80% dei casi ma che in Italia non è commercializzato per questa indicazione terapeutica. I principali rischi associati all'utilizzo di indometacina sono correlati alla vasocostrizione a livello renale, digestivo e cerebrale.

Nei primi anni '90 si è cominciato a valutare la possibilità di l'ibuprofene per via endovenosa come trattamento farmacologico della PDA. Gli studi al momento disponibili (e che hanno portato all'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMEA) sono riassunti di seguito.

Evidenze disponibili

E' stata recentemente pubblicata una revisione Cochrane² (ricerca bibliografica aggiornata all'agosto 2007) che ha avuto l'obiettivo di determinare l'efficacia e la sicurezza di ibuprofene nella chiusura del PDA in neonati pretermine (età gestazionale < 37 settimane) e/o di basso peso alla nascita (< 2500 g) rispetto a placebo o nessun intervento (obiettivo primario) o rispetto ad altri FANS (come indometacina o acido mefenamico). La revisione ha incluso solo RCT o quasi RCT.

Sono stati inclusi 16 studi (di cui nessuno che ha testato l'uso di acido mefenamico) per un totale di 876 bambini.

Uno studio ha confrontato ibuprofene e placebo ma i risultati non sono stati riportati in modo corretto.

15 studi hanno confrontato ibuprofene ed indometacina in 740 pazienti e non hanno evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa nella % di fallimento di terapia (inteso come mancata chiusura del dotto pervio) (RR 0,99, IC95%: 0,78-1,27). Non sono state inoltre rilevate differenze statisticamente significative nella mortalità, nella riapertura del dotto arterioso, nella necessità di legatura chirurgica del dotto, nella durata della ventilazione artificiale o del supporto con ossigeno, nelle numero di emorragie polmonari e nell'incidenza di ipertensione polmonare e negli altri effetti correlati alla mancata chiusura del dotto arterioso. Il trattamento con ibuprofene è risultato associato ad un livello statisticamente inferiore di creatinemia misurata dopo il trattamento e ad una minore incidenza di scarsa minzione.

Per molti degli outcome considerati nella revisione le stime sono risultate imprecise a causa della scarsa numerosità degli studi.

Non sono stati reperiti dati sufficienti per testare l'efficacia dell'ibuprofene orale rispetto all'indometacina nella chiusura del PDA (3 RCT, 69 neonati, RR 1,41, IC95%: 0,68-2,93).

Gli autori concludono che, dai dati disponibili, non emerge una differenza statisticamente significativa nell'efficacia di ibuprofene e indometacina nella chiusura del dotto arterioso pervio. Rispetto all'indometacina, l'ibuprofene è associato ad un minore livello di creatinina misurato dopo il trattamento farmacologico.

Sulla base

- delle evidenze disponibili,
 - della gravità della patologia e delle sue conseguenze a lungo termine
 - del fatto che attualmente la formulazione ev di ibuprofene commercializzata con il nome di Peda è l'unica ad avere l'indicazione autorizzata per il trattamento del dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 34 settimane
- la CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento in PTR di ibuprofene ev. In attesa di una risposta da parte della CRF, i clinici che ne avessero bisogno potranno richiedere il farmaco con RMP.

Bibliografia

1. Revue Prescrire Mars 2006/Tome 26 N° 270 page 176
2. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

II. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- **azacitidina** (VIDAZA[®] - farmaco estero) richiesta per un paziente affetto da sindrome mielodisplastica e non candidabile al trapianto di midollo (per età) da parte di Dr.ssa A. Bari e Prof. S. Sacchi, Oncologia ed Ematologia AO Policlinico. **PARERE FAVOREVOLE**
- **amantadina** (MANTADAN[®] 100 mg 20 cpr, fascia C, 7,1€): richiesta di rimborsabilità a carico del SSN per un paziente affetto da Morbo di Parkinson idiopatico nella fase delle complicanze. Richiesta pervenuta dal Distretto di Sassuolo.

Indicazioni terapeutiche autorizzate: profilassi e terapia precoce dell'influenza da virus influenzali di tipo A; morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva anche su base arteriosclerotica con o senza segni di interessamento extrapiramidale
Posologia: 4 cpr/die

La CPF ha espresso **PARERE FAVOREVOLE** alla concessione del farmaco in regime di rimborsabilità ma dispone che amantadina venga erogata mediante distribuzione diretta da parte di uno dei Servizi di Farmacia dell'ASL.

- **testosterone in gel o testosterone undecanoato im:** serie di casi per i quali si richiede la rimborsabilità a carico del SSN, Endocrinologia, ASL di Modena

Prodotto	Indicazioni autorizzate	Posologia	Costo/ conf (€)	Costo/die (€)
TESTOSTERONE GEL				
Androgel, 50 mg 30 bustine monodose	Terapia sostitutiva del testosterone nell'ipogonadismo maschile dovuto a deficit di testosterone diagnosticato attraverso segni clinici e test biochimici	5 g/die (1 busta)	67,07	2,24
Testogel 50 mg 30 bustine gel		5 g/die (1 busta)	67,01	2,24
Testim 50 mg gel 30 tubi monodose 5 g		5 g/die (1 tubo)	73,75	2,46
Tostrex 2% gel 1 contenitore multidose da 60 g con pompa dosatrice		3 g/die	59,61	2,9
TESTOSTERONE IM				
NEBID 1000 mg/4 ml, soluzione iniettabile	Terapia sostitutiva del testosterone per l'ipogonadismo maschile nei casi in cui la carenza di testosterone sia stata confermata da dati clinici e test biochimici	1 fiala ogni 10-14 sett	147,00	2,1-1,5
Testo-Enant 250 mg/2 ml	Castrazione, eunucoidismo, ipogonadismo, criptorchidismo, turbe della potenza sessuale e oligospermia; metropatie, fibromiomas uterina e talune forme di carcinoma mammario della donna, come coadiuvante	1 fiala ogni 3-4 sett	2,22 (classe A, nota 36)*	0,11-0,08

* Nota 36 -La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:
- ipogonadismi maschili primitivi e secondari - pubertà ritardata Principi attivi: Ormoni androgeni: testosterone, metiltestosterone

Le richieste pervenute alla segreteria scientifica riguardano i pazienti sotto indicati:

Iniziali paziente	Affetto da	testosterone
.....	ipogonadismo ipergonadotropo	gel
.....	ipogonadismo ipergonadotropo	im
.....	ipogonadismo ipogonadotropo	im
.....	ipogonadismo ipergonadotropo	im

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

.....	ipogonadismo ipogonadotropo	gel
.....	ipogonadismo ipogonadotropo	im
.....	ipogonadismo ipogonadotropo	im
.....	ipogonadismo ipogonadotropo	im

Da "In primo piano" del 5/7/2007 la Commissione Regionale del Farmaco (tenutasi in data 5 luglio 2007) ha concluso che "in seguito alla richiesta di concedere a pazienti ipogonadici la preparazione gel di testosterone come alternativa alle formulazioni già rimborsate dal SSN, ha avviato un approfondimento sull'argomento, avvalendosi anche della consultazione di esperti nazionali in farmacocinetica, che hanno individuato un favorevole rapporto rischio/beneficio (oltre a un favorevole rapporto costo/beneficio –*nota della segreteria scient.*–) nella formulazione iniettiva a lunga durata d'azione a base di testosterone undecanoato, che è stata recentemente commercializzata in fascia C (e che consente 4 somministrazioni annuali –*nota della segreteria scient.*–). La CRF ha espresso un parere favorevole all'uso della forma iniettiva di testosterone undecanoato a lunga durata d'azione in quei pazienti ipogonadici che non hanno risposto al trattamento con le formulazioni di testosterone previste dalla nota 36, previa valutazione caso per caso da parte del Gruppo Tecnico Malattie Rare."

Poiché la procedura da seguire per l'autorizzazione alla rimborsabilità del testosterone in gel o in formulazione im a lento rilascio non è chiara, si propone di chiedere nuove informazioni al Coordinamento delle Segreterie Scientifiche Regionali al fine di chiarire quali delle due formulazioni siano o meno rimborsabili a carico del SSN e con quali modalità.

IV. VARIE ED EVENTUALI

- ✓ sulla base delle richieste discusse durante la riunione e relative a principi attivi già in uso da tempo ma che hanno ricevuto recentemente indicazioni terapeutiche esclusive e che sono stati commercializzati con prezzi molto più elevati di quelli delle specialità corrispondenti per forma a dosaggio con indicazioni terapeutiche differenti (es. Cardioxane-Savene, Arfen-Pedea, Oftasteril-Betadine), la CPF ha deciso di inviare una lettera alla CRF per fare sì che si affronti la discussione di queste problematiche a livello regionale.
- ✓ relazione sintetica sulle attività della CPF nel 2008: la Dr.ssa Maltoni ha riassunto le attività svolte dalla CPF di Modena durante l'anno 2008.
- ✓ programmazione attività di monitoraggio sui consumi farmaceutici per il 2009: sia il Servizio dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena sia il Dipartimento Farmaceutico dell'ASL di Modena hanno proposto i principi attivi che potrebbero essere oggetto di monitoraggio da parte della CPF nel corso del 2009 (Allegato 1). Tra i farmaci indicati: antibiotici recentemente inseriti in PTP o a maggior consumo (tigeciclina, ertapenem, meropenem, piperacillina+tazobactam, teicoplanina, levofloxacina, daptomicina, linezolid), antimicotici ev, adalimumab, bosentan, iG umane ad alto titolo IgM e, in generale, i farmaci inseriti ex novo in PTP per i 6 mesi successivi al loro inserimento.
- ✓ "In primo piano" con le decisioni della CRF del 15/01/2009.
- ✓ relazione sull'utilizzo di ziconotide: la Dr.ssa Maltoni distribuisce ai membri della CPF la relazione inviata dalla Dr.ssa M. Rocco relativa ai primi 6 mesi di utilizzo di ziconotide.

La riunione è terminata alle 17:15.

prof. Nicola Carulli – Presidente
dr.ssa Susanna Maltoni – Segreteria Scientifica