

---

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

---

Modena, 29 settembre 2008

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

Loro Sedi

Alla cortese attenzione

- dei membri della Commissione Terapeutica Provinciale
- di tutti i medici ed i farmacisti della Provincia di Modena
- dei Direttori Sanitari dell'ASL e dell'AO Policlinico di Modena

OGGETTO: **Verbale della riunione della Commissione Provinciale del farmaco di Modena** di martedì 2 settembre 2008

**Presenti (11/29):** I.Bonacini, N.Carulli, M.DeRosa, R.Esposito, M.Grandi, L.Iughetti, G.Longo, E.Longinotti, G.Luppi, S.Maltoni, A.M.Marata, P.Nichelli, G.Pinelli, L.Richeldi, R.Rossi

**Assenti giustificati (16/29):** C.Andreoli, G.Benedetto, N.Borelli, G.Cioni, R.Di Lorenzo, N.Magrini, S.Ricci, S.Santachiara, A.Tassi

**Assenti non giustificati (5/29):** A.Bertolini, M.Bondi, E.Longinotti, M.Pantaleoni, T.Pesi

La riunione, iniziata alle ore 15.30 si è tenuta presso l'Aula "Coppo" dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno.

1. **Approvazione del verbale del 01/07/2008.** L'approvazione del verbale della riunione del 01/07/2008 è stata rinviata alla prossima seduta, in attesa di discutere le modifiche proposte dal prof. Rossi relativamente alla sua richiesta di utilizzo di sitaxentan in tre pazienti affetti da ipertensione polmonare di grado severo.

#### **A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO**

- ✓ **Abatacept** – **PT RER** – Reumatologia, AOsp Modena
- ✓ **Acido carginomico** – **PT RER** – Neonatologia, AOsp Modena
- ✓ **Dipiridamolo/ASA** – Neurologia, AUSL di Modena
- ✓ **Levetiracetam** – **PT RER** – Neurologia, Azienda USL di Modena
- ✓ **QUIXIL** – **PT RER** – Chirurgia Generale, Azienda USL di Modena
- ✓ **Sildenafil** – **PT RER** – Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL di Modena - **VALUTAZIONE DA PARTE DELLA CRF IL 17/07/2008** di un documento di indirizzo sull'ipertensione arteriosa polmonare primitiva e una scheda strutturata di prescrizione dei farmaci.
- ✓ **Vildagliptin** – Diabetologia, Ospedale di Sassuolo, Azienda USL di Modena

#### **B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI**

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. **Abatacept** (ORENCIA® 250 mg polv per soluz ev, L04AA24; Bristol Meyers Squibb P-GB)  
Richiesta inviata da dr.ssa G.Sandri, Reumatologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 5897 del 22/01/2008). **PARERE IN SOSPESO**

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni (come da richiesta inoltrata alla Segreteria):

*[...]Il ricorso ad nuovo e innovativo farmaco biologico come abatacept, con nuovo meccanismo d'azione, e con dimostrata efficacia in pazienti con risposta insufficiente od intolleranza a farmaci anti-TNF $\alpha$ , si propone come una valida alternativa terapeutica, anche in considerazione di un elevato tasso di discontinuazione medio annuo del 36% , riportato in letteratura sia per cause di inefficacia sia per cause di tossicità di pazienti in trattamento con farmaci biologici anti-TNF $\alpha$ .*

*A causa della rapida formazione di Anticorpi umani anti-chimerici (HACA) osservata già dopo il primo ciclo di cura nei pazienti in trattamento con rituximab, la somministrazione di rituximab può essere associata a reazioni avverse durante l'infusione o reazioni allergiche già dopo la seconda infusione o nel proseguimento della cura e, in aggiunta, il ritrattamento con rituximab rappresenta ancora una problematica aperta.*

*Per abatacept, a differenza degli altri farmaci biologici infusionali utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide, non è prevista, per abatacept nessuna pre-medicazione con corticosteroidi o altri farmaci prima della infusione, rappresentando ciò un vantaggio in termini di tempo e costo del trattamento, ma anche di sicurezza d'impiego del medicinale.*

*Abatacept in combinazione con metotressato, si configura quindi come una valida scelta terapeutica per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF). Inoltre, durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotressato sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica.*

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica registrata:** in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF).
- **Posologia:** negli adulti deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 minuti alla dose specificata. Dopo la somministrazione iniziale deve essere somministrato 2 e 4 settimane dopo la prima infusione, e successivamente ogni 4 settimane.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 21/05/2007, entrato in commercio in Italia il 03/12/07.
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

L04AA11	Etanercept	sc	Enbrel 25 mg fl	in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento <b>dell'artrite reumatoide</b> in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.
---------	------------	----	-----------------	---

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

L04AA12	Infliximab	ev	Remicade 100 mg fl	<p><b>Artrite reumatoide</b> in associazione con metotrexato, è indicato per: la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia (DMARDs <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.</li> <li>• pazienti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o altri DMARDs.</li> </ul>
L04AA17	Adalimumab	sc	Humira 40 mg sir	<p><b>Artrite reumatoide</b> in combinazione con metotressato, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata.</li> <li>• il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.</li> </ul>
L01XC02	Rituximab	ev	Mabthera 100 mg/500 mg	<p><b>Artrite reumatoide</b> in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).</p>

- In Prontuario Terapeutico Regionale abatacept è presente e la CRF ha prodotto una scheda di valutazione del farmaco (approvata durante la seduta del 17/04/2008) che riporta le seguenti considerazioni:

*[...]La conclusione generale degli studi è che abatacept ha un modesto effetto antinfiammatorio nella artrite reumatoide avanzata che determina un rapido sollievo dei sintomi ed un miglioramento della funzione articolare; oltre a ciò abatacept ha un piccolo ma definito effetto sulla progressione radiologica del danno articolare. La CRF ritiene che il farmaco debba essere inserito nel PTR per il trattamento dell'artrite reumatoide nella stretta osservanza delle indicazioni registrate e con prescrizione solo da parte dei centri già autorizzati dalla Regione per la prescrizione dei farmaci biologici in pazienti adulti con artrite reumatoide.*

La CPF di Modena, vista la complessità dell'utilizzo dei farmaci biologici, in particolare degli anti-TNF alfa e della definizione del loro ruolo terapeutico, propone di **SOSPENDERE** la valutazione di abatacept e di costituire un gruppo di lavoro *ad hoc* che reperisca e valuti i protocolli d'uso dei farmaci biologici e ne verifichi i dati di consumo ospedaliero per arrivare ad ottenere un algoritmo decisionale che ne chiarisca il ruolo in terapia nell'ambito dei diversi impieghi (artrite reumatoide, morbo di Crohn e dell'artrite psoriasica).

2. **Acido carglumico** (CARBAGLU® 200 mg cpr dispersibili, A16AA05; Orphan Europe)  
Richiesta inviata da dott. F.Torcetta, Neonatologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 52267 del 30/06/2008). **PARERE FAVOREVOLE**  
Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni (come da richiesta inoltrata alla Segreteria):  
*[...]le sindromi con iperammoniemia neonatale (difetti del ciclo dell'urea e acidosi organiche) sono la principale emergenza metabolica neonatale. L'accumulo di ammonio del sangue è altamente tossico*

## Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

*per il parenchima cerebrale e la velocità di rimozione dell'ammonio è essenziale per il buon esito del trattamento dell'emergenza. Il farmaco in oggetto è una aggiunta essenziale alle altre terapie. L'acido carginico presenta una maggiore rapidità di azione con una maggiore velocità di discesa dell'ammonio plasmatico. La possibilità di somministrazione per via enterale in bolo unico permette una maggiore flessibilità di azione rispetto al benzoato di sodio e l'arginina che richiedono volumi di liquidi discreti con una efficacia depurativa minore.*

### Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento dell'iperammonemia dovuta alla deficienza di N-acetilglutammato sintetasi
- **Posologia:** sulla base dell'esperienza clinica, il trattamento può iniziare già a partire dal primo giorno di vita. La dose giornaliera iniziale deve essere di 100 mg/kg, se necessario fino a 250 mg/kg. Dovrà poi essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 24/01/2003, rilasciata in Italia il 03/11/04.
- Prezzo (da banca dati CODIFA): euro 1566,94 (200 mg, 15 cpr disperdibili)

### Evidenze disponibili

L'indicazione autorizzata di acido carginico è il trattamento dell'iperammonemia dovuta alla deficienza di N-acetilglutammato sintetasi.

L'iperammonemia da deficienza di N-acetilglutammato sintetasi (NAGS) è una malattia congenita grave e rara (il più raro tra i difetti del ciclo dell'urea).\*

Il difetto enzimatico che colpisce i malati fa sì che non venga prodotto l'N-acetil glutammato che è un attivatore della produzione di carbamil fosfato che è coinvolto nell'avvio al ciclo dell'urea. La conseguenza della deficienza di NAGS è il blocco del ciclo dell'urea e l'accumulo tossico di ioni ammonio nei fluidi biologici. Ciò causa l'insorgenza di coma iperammoniemico che porta spesso a sequele neurologiche e mortalità precoce.

L'acido carginico costituisce il primo trattamento sostitutivo per la deficienza di NAGS (per questo impiego ha ricevuto il riconoscimento di farmaco orfano il 18/10/2000) in quanto è un analogo strutturale dell'N-acetilglutammato, il primo enzima del ciclo dell'urea.

E' stato dimostrato in vitro che l'acido carginico attiva la carbamioilfosfato sintetasi del fegato.

Nei pazienti con deficienza di N-acetilglutammato sintetasi, si è osservato che l'acido carginico induce una rapida normalizzazione dei livelli di ammoniaca nel plasma, in genere entro le 24 ore. Nei casi in cui il trattamento era stato iniziato prima di lesioni cerebrali permanenti, i pazienti hanno evidenziato crescita e sviluppo psicomotorio normali.

Le evidenze disponibili a supporto della dimostrazione di efficacia sono molto scarse (come per tutti i farmaci impiegati nel trattamento di malattie rare).

In particolare, nel dossier EMEA che ha accompagnato l'immissione in commercio<sup>1</sup> vengono identificati complessivamente 34 malati con deficienza di NAGS (diagnosticata tra il 1980 e il 2001) di cui 22 trattati con acido carginico, 8 con trattamenti alternativi, mentre dei 4 rimanenti non vengono fornite informazioni sul trattamento ricevuto (questi 4 pazienti sono tutti deceduti)

Dei pazienti trattati con acido carginico, solo uno risulta deceduto mentre risultano 5 i deceduti tra gli 8 pazienti trattati con altri regimi terapeutici.

Inoltre, un dossier messo a punto dalla ditta produttrice (pubblicato nel giugno 2007) riporta che dei 23 malati con deficienza di NAGS confermata e trattati con acido carginico per una durata mediana di 4,2 anni, lo sviluppo psicomotorio e neurologico sono risultati normali normale (tranne nei pazienti in cui il trattamento è stato ritardato), non si è verificato nessun coma iperammoniemico e la crescita è stata nella norma.

Gli effetti indesiderati riportati si riferiscono ad una casistica di 170 pazienti-anno e come effetto più frequente identificano un aumento della sudorazione.

I trattamenti attualmente disponibili nel PTP di Modena sono costituiti dal sodio benzoato endovenoso e dall'arginina endovenosa. Tuttavia rispetto a questi ultimi l'acido carginico presenta una maggiore rapidità di azione con una maggiore velocità di discesa dell'ammonio plasmatico.

Inoltre la possibilità di somministrazione per via enterale in bolo unico permette una maggiore flessibilità di azione rispetto al benzoato di sodio e l'arginina che richiedono volumi di liquidi discreti con una efficacia depurativa minore.

L'utilizzo di acido carginico prevede la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi metabolici.

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Sulla base dell'esperienza clinica, il trattamento può iniziare già a partire dal primo giorno di vita ad una dose iniziale di 100 mg/kg/die (fino a 250 mg/kg), da adattare individualmente per poi essere aumentata a 10-100 mg/kg/die (dose mediana: 52 mg/kg). La terapia va continuata per tutta la vita.

\* il Policlinico di Modena è un presidio regionale per la diagnosi dell'iperammoniemia ereditaria.

In considerazione della rarità e gravità della malattia e delle evidenze a supporto dell'impiego di acido carginico nel trattamento della deficienza di NAGS, la CPF di Modena **APPROVA** l'inserimento del farmaco in PTP.

#### Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/carbaglu/carbaglu.htm>

3. **Dipiridamolo/ASA** (AGGRENEX<sup>®</sup> 200 mg+25 mg cps a rilascio modificato, B01AC03; Boehringer Ingelheim) **PARERE IN SOSPESO**  
Richiesta inviata da dott. G. Greco, Neurologia, Ospedale di Carpi, Azienda USL di Modena (PG 38873 del 14/05/2008).

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:

[...]dimostrata maggiore efficacia dell'associazione dei due farmaci rispetto ad aspirina da sola.

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** prevenzione dell'ictus in pazienti con precedenti attacchi ischemici transitori o ictus ischemico completo dovuto a trombosi (prevenzione secondaria)
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Posologia:** la dose raccomandata è di 1 cps due volte al giorno
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento rilasciata in Italia 19/11/2001 (inizio concedibilità il 04/10/2007)
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

B01AC04	Clopidogrel	os	Plavix 75 mg cpr riv	A
B01AC05	Ticlopidina cloridrato	os	Tiklid 250 mg cpr riv	A
B01AC06	Acido acetilsalicilico	os	Cardioaspirin 100 mg cpr	A
B01AC06	Acetilsalicilato di lisina	os	Cardirene 75 mg bs	A
B01AC06	Acetilsalicilato di lisina	os	Cardirene 160 bs	A
B01AC06	Acetilsalicilato di lisina	os	Cardirene 300 mg bs	A
B01AC07	Dipiridamolo	ev	Persantin fle 10 mg/2 ml fl	C

- Anche in PTR è presente dipiridamolo ma solo per uso diagnostico, ev (come alternativa nella diagnostica per immagini alla perfusione miocardica con tallio sotto sforzo e nella diagnostica per immagini ecocardiografica da stress per la valutazione delle patologie a carico delle arterie coronarie, in particolare nei pazienti che non possono affrontare esercizi fisici).
- Prezzo (da banca dati CODIFA): euro 21,59 (200 mg+25 mg, 60 cps rilascio modificato).

#### Evidenze disponibili

In letteratura sono disponibili alcuni RCT che hanno confrontato il dipiridamolo associato o meno ad ASA verso placebo o ASA da solo nella prevenzione secondaria di eventi vascolari. Tali studi sono stati complessivamente esaminati da una recente revisione sistematica Cochrane<sup>1</sup> i cui autori concludono che il dipiridamolo, associato o meno ad altri antiaggreganti, non sembra ridurre la morte vascolare anche se, in pazienti con precedente ictus/TIA, riduce l'incidenza di nuovi eventi cerebrovascolari.

Recentemente, è stato pubblicato uno studio randomizzato e controllato, in doppio cieco, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di due diversi regimi di terapia (ASA/dipiridamolo vs clopidogrel e telmisartan vs placebo).

Considerando solo i dati relativi al confronto tra le due terapie antiaggreganti, lo studio aveva lo scopo di dimostrare la non-inferiorità dell'associazione ASA+dipiridamolo rispetto a clopidogrel (il margine di non-inferiorità per l'hazard ratio (HR) era stato fissato in 1,075. Lo studio ha coinvolto 20.332 pazienti con un recente ictus ischemico (entro 120 giorni prima della randomizzazione) randomizzati ad un trattamento con ASA/dipiridamolo (25 mg+200mgx2/die) o clopidogrel (75mg/die) e seguiti in media per 2,5 anni.

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Esito primario dello studio era l'incidenza di nuovi ictus; l'esito secondario era un esito composito costituito da ictus, infarto miocardio e morte per cause vascolari. E' stata valutata anche l'incidenza degli eventi emorragici.

L'esito primario (ictus ricorrente) si è verificato in 916/10181 (9%) dei pazienti trattati con ASA+dipiridamolo e in 898/10151 (8.8%) pazienti trattati con clopidogrel con un HR per il confronto pari a 1,01 (IC95%: 0.92-1.11). Poiché il margine superiore dell'intervallo di confidenza supera il margine di non-inferiorità, sulla base dei risultati di questo studio, non si può affermare che l'associazione ASA+dipiridamolo sia non inferiore a clopidogrel nella prevenzione secondaria di eventi cerebrovascolari.

Lo studio non ha inoltre evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nell'incidenza dell'esito secondario (ictus, infarto miocardio e morte per cause vascolari) ma ha evidenziato invece un trend (a favore di clopidogrel) nell'incidenza di eventi emorragici maggiori (4,1% con ASA+dipiridamolo vs 3,6% con clopidogrel, HR: 1,15, IC95%: 1-1,32) ed una differenza statisticamente significativa (sempre a favore di clopidogrel) nell'incidenza di emorragie intracraniche (ASA+dipiridamolo: 1,4%, clopidogrel: 1, HR: 1,42, IC95%: 1,11-1,83).

Dopo aver preso in considerazione le sopraccitate evidenze, poichè l'associazione ASA+dipiridamolo non è presente in PTR ed è in corso di valutazione presso la CRF, la CPF di Modena **SOSPENDE** il suo giudizio relativamente all'inserimento in PTP dell'associazione dipiridamolo/ASA ed attende la valutazione che verrà effettuata da parte della CRF.

#### Bibliografia

1. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001820. DOI: 10.1002/14651858.CD001820.pub3.
2. Sacco R.L. et al Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. N Engl Joun Med 2008;359:1238-51

#### 4. **Levetiracetam** (KEPPRA® 500 mg, 1000 mg cpr riv, 100 mg/ml sol orale, N03AX14; UCB Pharma SA-B) **PARERE FAVOREVOLE**

Richiesta inviata da dott. S.Meletti, Neurologia, Azienda USL di Modena (PG 6659 del 25/01/2008) e dott. G.Greco, Neurologia, Ospedale di Carpi, Azienda USL di Modena (PG 60928 del 31/07/2008).

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:

[...] *levetiracetam presenta ampio spettro d'azione, buona efficacia (non inferiore ad altri farmaci già disponibili per le stesse indicazioni, ottima tollerabilità (superiore ad altri farmaci già disponibili per le stesse indicazioni), per alcune indicazioni è l'unico farmaco approvato.*

#### Note della Segreteria Scientifica:

##### Indicazione terapeutica registrata:

- come monoterapia nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi;
- come terapia aggiuntiva:
  1. nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in adulti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia
  2. nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile
  3. nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica (**nuova indicazione autorizzata dalla Comm Tecnico-Scientifica il 13-14/02/2007 come riportato da Farmadati; sulla scheda tecnica aggiornata al 19/10/2007 viene riportato che non è ancora stata decisa la rimborsabilità per questa indicazione**).
- **Posologia:** come monoterapia la dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.
- In PTR il principio attivo levetiracetam è presente.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 29/09/2000, rilasciata in Italia 25/10/07

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

Le indicazioni terapeutiche approvate di levetiracetam sono le medesime sia per le formulazioni orali che per la via endovenosa.

La nuova indicazione (trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiomatica) autorizzata dalla Comm Tecnico-Scientifica il 13-14/02/2007, per la quale AIFA deve ancora decidere la rimborsabilità, è pertanto da ritenersi in Fascia C.

La formulazione per via endovenosa è in Fascia C per uno sfavorevole rapporto costo/beneficio.

Le evidenze disponibili in letteratura relativamente alle singole indicazioni riportano quanto segue:

-come **monoterapia** nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi:

E' presente uno studio<sup>1</sup> randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con l'obiettivo di dimostrare che la monoterapia con levetiracetam (1000-3000 mg/die) è non inferiore alla monoterapia con carbamazepina a rilascio controllato (400-1200 mg/die).

Sono stati randomizzati 579 pazienti (soggetti adulti, età  $\geq 16$  anni, con epilessia di nuova diagnosi che presentavano crisi epilettiche parziali o generalizzate tonico-cloniche).

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano la scomparsa delle crisi per almeno 6 mesi all'ultima dose valutata.

E' stata selezionata come soglia di non inferiorità una differenza assoluta del 15% nella percentuale di assenza di crisi epilettiche.

Nella popolazione il 73% dei pazienti trattato con levetiracetam e il 72,8% nel gruppo trattato con carbamazepina erano liberi da crisi da oltre 6 mesi al momento dell'ultima dose valutata. La differenza assoluta corretta tra levetiracetam e carbamazepina è risultata essere 0,2% (IC95% - 7,8%-8,2%): poiché il limite inferiore dell'IC è risultato superiore al limite di non inferiorità stabilito dal protocollo (-15%), levetiracetam ha potuto essere considerato non inferiore a carbamazepina.

In entrambi i gruppi è stata rilevata una percentuale di lieve entità dei pazienti che hanno sospeso la terapia (14,4% vs 19,2 nel gruppo di trattamento con levetiracetam e carbamazepina, rispettivamente - i dati non hanno raggiunto la significatività statistica).

-come trattamento delle **crisi miocloniche** in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile

E' disponibile uno studio<sup>2</sup> randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli il cui obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con levetiracetam (3000 mg/die) vs placebo.

Sono stati randomizzati 122 pazienti (età 12-65 anni, con diagnosi di epilessia mioclonica, risultati in trattamento con altre terapie per un periodo di tempo superiore a 4 settimane) ai due bracci di trattamento levetiracetam vs placebo.

L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ottenevano almeno il dimezzamento delle crisi settimanali, in un periodo di tempo di 16 settimane.

Il 58,3% vs 23,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e placebo, rispettivamente hanno ottenuto la diminuzione delle crisi settimanali.

-come trattamento delle **crisi tonico-cloniche** generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiomatica

E' disponibile un solo studio<sup>3</sup> randomizzato, in doppio cieco vs placebo che prevede l'arruolamento di 164 pazienti (età 4-65 anni, affetti da epilessia idiomatica generalizzata) il cui obiettivo è di dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con levetiracetam (3000 mg/die).

L'endpoint primario di efficacia è stata la percentuale di pazienti che ottenevano la diminuzione delle crisi settimanali, in un periodo di tempo di 6 mesi.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam vs 45,2% del braccio di pazienti in trattamento con placebo è risultato statisticamente significativo relativamente all'endpoint primario.

#### Considerazioni:

Relativamente all'impiego in **monoterapia**, levetiracetam si è dimostrato efficace in modo non inferiore rispetto a carbamazepina, ma il rapporto costo/beneficio è fortemente spostato a favore di quest'ultima.

Come terapia aggiuntiva, nel trattamento delle **crisi miocloniche**, levetiracetam può essere ritenuto una valida alternativa terapeutica da riservare ai pazienti su cui sono risultati inefficaci altri antiepilettici.

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Per quanto riguarda la nuova indicazione, per il trattamento delle crisi tonico-cloniche, risultano mancanti studi di confronto diretti, pertanto non può essere giustificata la preferenza dell'uso di levetiracetam sugli altri antiepilettici al momento disponibili.

Alla luce dei dati bibliografici reperiti, la CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento nel PTP di Modena di levetiracetam con le seguenti precisazioni:

-come **monoterapia** nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi (come da indicazione registrata) esclusivamente nei casi in cui la carbamazepina sia controindicata e in cui, per la presenza di copatologie, sia necessario usare altri farmaci che agiscono sul sistema P450.

-come **terapia aggiuntiva** nel trattamento della riduzione della frequenza delle epilettiche parziali e per il trattamento delle epilessie farmaco-resistenti.

**Bibliografia:**

3. Brodie MJ et al Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2007;68(6):402-408
4. Noachtar S et al Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. Neurology 2008;70:607-16
5. Berkovic SF et al Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology 2007;69:1751-60

5. **QUIXIL**<sup>®</sup> (acido tranexamico, calcio cloruro diidrato, proteina coagulabile umana; soluz di adesivo tissutale, B02BC30; Omrix Biopharmaceutical) **PARERE IN SOSPESO**  
Richiesta inviata da dott. G.Melotti, Chirurgia generale, Azienda USL di Modena (PG 41846 del 23/05/2008)

*Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:*

*[...]La specialità farmaceutica QUIXIL, grazie alle sue peculiari caratteristiche che la rendono unica e non equivalente ad altri emostatici sigillanti attualmente in commercio trova un campo di applicazione ideale per tutte le indicazioni chirurgiche ad eccezione della neurochirurgia.*

*Inoltre, grazie all'inibitore antifibrinolitico di origine sintetica QUIXIL può essere utilizzato anche nei pazienti con ipersensibilità ai componenti di origine bovina.*

*[...]Si ritiene che il prodotto abbia dei vantaggi tali da poter sostituire l'utilizzo della specialità farmaceutica TISSUCOL nell'attività chirurgica.*

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento di sostegno in chirurgia, per facilitare l'emostasi laddove le tecniche chirurgiche standard risultino non sufficienti. L'efficacia è stata dimostrata in interventi di chirurgia epatica e ortopedica
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento rilasciata in Italia 21/07/2004
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

B02BC30	Fibrinogeno umano/trombina umana	Tachosil 9,5 cm x 4,8 cm spugna	C	RMP
B02BC30	Colla di Fibrina	Tissucol 0,5 ml soluz sir	H	(inf. -18°C congelat.)
B02BC30	Colla di Fibrina	Tissucol 1 ml soluz sir	H	(inf. -18°C congelat.)
B02BC30	Colla di Fibrina	Tissucol 2 ml soluz sir	H	(inf. -18°C congelat.)
B02BC30	Colla di Fibrina	Tissucol 5 ml soluz sir	H	(inf. -18°C congelat.)

**TACHOSIL spugna:** utilizzo riservato alla chirurgia epatica, toracica e urologica.

- In PTR è presente l'ATC B02BC30-associazione di emostatici locali, in cui è lasciata libera scelta alle singole CPF per quanto riguarda i principi attivi da includere.

La segreteria scientifica, prima di esprimere un parere in merito, propone di chiedere a tutti i reparti di chirurgia (epatica, toracica e urologica) le modalità di utilizzo previste dagli specifici protocolli.

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

6. **Sildenafilil** (REVIATIO® 20mg, cpr riv; C02KX, Pfizer)

Richiesta inviata da dott. M.DeRosa, Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL di Modena (PG 53082 del 03/07/2008) **PARERE FAVOREVOLE**

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:

[...]Con la presente si sottopone all'attenzione della Commissione Provinciale del farmaco l'opportunità di inserire nel Prontuario terapeutico provinciale il seguente farmaco, sildenafilil 20 mg 90 compresse rivestite con film

Il farmaco è inserito in PTR ma non in quello provinciale.

L'opportunità di inserimento è in relazione alla necessità di pazienti residenti a Modena con prescrizione di farmaco proveniente da centri esterni alla realtà ospedaliera modenese (es. Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna) che ricevono una prima fornitura del farmaco presso l'azienda ospedaliera universitaria e hanno la necessità di proseguire la cura presso l'azienda di residenza senza dover ricorrere ad una struttura sanitaria modenese per la presa in carico.

Il paziente può ottenere il farmaco presso un qualunque punto della Distribuzione diretta che provvederà a rifornirlo in base al piano di terapia previsto dal centro prescrittore, che mantiene in carico dal punto di vista clinico il paziente con relativi follow up.

Come da comunicazione (15 luglio 2008) della dr.ssa Gamberini, Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL di Modena:

"Gentilissimi,

vi informo che il 30 giugno scorso ho parlato con il prof. Galiè del S.Orsola relativamente alla prescrizione di Sildenafilil in monoterapia per pazienti nostri residenti; gli ho spiegato che nonostante il documento regionale già approvato, ed attualmente in fase di revisione per la terapia di associazione, e l'inserimento in PTR il farmaco non necessariamente era a disposizione in tutte le Az. USL per il carattere vincolante dei singoli PTP.

Il prof. mi ha assicurato che avrebbero fornito un mese di terapia ai pazienti che erano stati reinviati al centro e che clinicamente continuano ad essere seguiti da loro, ma ad intervalli chiaramente diversi da quelli per l'approvvigionamento della terapia, ed io mi sono impegnata a fare in modo che gli stessi pazienti possano poi proseguire la terapia presso la nostra Az. USL.

Vi segnalo che, mentre sull'informatore ha l'ATC C02KX, nel PTR il sildenafilil (Revatio) per l'ipertensione polmonare è stato inserito nel gruppo G in quanto le linee guida del centro collaborativo WHO di Oslo dicono:

"Sildenafilil is classified in G04BE, even though some products are used for treatment of pulmonary arterial hypertension".

Quindi in PTR è corretto in G04BE03 (si differenzia dall'altro perchè è sdoppiata la riga e indicato via orale e regime OSP2)."

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento di pazienti con ipertensione polmonare di classe funzionale III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L'efficacia è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo.
- **Posologia:** la dose raccomandata è 20 mg tre volte al giorno. Le compresse devono essere assunte a circa 6-8 ore di distanza, a stomaco pieno o vuoto.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 28/10/2005, rilasciata in Italia 19/07/2006
- In PTR è presente il principio attivo sildenafilil
- Prezzo (da banca dati CODIFA): euro 848,15 (20 mg 90 compresse rivestite)

La CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento nel PTP di sildenafilil, sottolineando che la prescrizione potrà essere esclusivamente nell'utilizzo in monoterapia da parte dei centri autorizzati dalla Regione Emilia Romagna.

7. **Vildagliptin** (GALVUS® 50 mg cpr, A10BH02; Novartis Europh) **PARERE FAVOREVOLE**

Richiesta inviata da

dr.ssa R.Cavani, Diabetologia, Ospedale di Sassuolo, Azienda USL di Modena (PG 56203 del 14/07/2008)

dr.ssa G.Calzolari, Centro Antidiabetico, Azienda USL di Modena (PG 59136 del 24/07/2008)

dott. A.Baldini, Diabetologia-Estense, Azienda USL di Modena (PG 59473 del 28/07/2008)

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

dr.ssa A.V.Ciardullo, Medicina, Ospedale di Carpi, Azienda USL di Modena (PG 59690 del 28/07/2008)

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:

[...]Tra i nuovi farmaci ad azione incretino-mimetica, vi sono gli inibitori della DPP-4: sitagliptin e vildagliptin.

- Questi farmaci agiscono migliorando la secrezione B-insulinica, riducendo la secrezione di glucagone e riducendo l'apoptosi delle Beta cellule pancreatiche.

- La normativa italiana prevede l'uso di sitagliptin (già in Prontuario provinciale) in pazienti con DM2 in associazione con metformina o con glitazonici, quando la monoterapia non è più efficace. Prevede l'uso di VILDAGLIPTIN in associazione alla metformina o in associazione ai glitazonici o in associazione alle Sulfaniluree, sempre quando la monoterapia è inefficace.

- Dal momento che vi sono pazienti INTOLLERANTI alla metformina e con controindicazioni all'uso dei glitazonici, poter usare VILDAGLIPTIN con Sulfaniluree può essere una opportunità terapeutica per questi pazienti.

- Gli intolleranti alla metformina sono circa 10% dei DM2. Su un totale di pazienti seguiti dal nostro Centro (2700 circa) si può pensare che 50-100 pazienti potrebbero usufruire di tale farmaco.

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento del diabete mellito di tipo 2: in duplice terapia orale in associazione a

- metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia,
- una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza,
- un tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione.

- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata

#### - **Posologia:**

- se usato in duplice terapia in associazione a metformina o un tiazolidinedione, la dose giornaliera raccomandata di vildagliptin è 100 mg, somministrata in una dose da 50 mg al mattino e una dose da 50 mg alla sera.
- se usato in duplice terapia in associazione con una sulfanilurea, la dose raccomandata di vildagliptin è 50 mg una volta al giorno, somministrata al mattino. In questa popolazione di pazienti, la somministrazione di vildagliptin 100 mg al giorno non è risultata più efficace di vildagliptin 50 mg una volta al giorno. Non sono raccomandate dosi superiori a 100 mg.

- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 26/09/2007, rilasciata in Italia 11/03/2008

- In PTP NON sono presenti farmaci appartenenti alla categoria ATC A10BH

- Notizie dal coordinamento delle Segreterie Scientifiche in RER (03/04/08):

"In merito a ivrabadina e incretine la CRF vuole definire ufficialmente l'elenco dei centri autorizzati (nelle prossime settimane raccoglierà l'elenco dei centri autorizzati dalle singole CPF) al fine di evitare la registrazione impropria e non corretta dei pazienti presso AIFA. Si procede all'identificazione dei centri in modo che quando verrà inserito nel PTR la prescrizione possa essere effettuata tempestivamente.

Si riporta di seguito la comunicazione (inviata ai Responsabili delle Farmacie ospedaliere e dei Servizi farmaceutici territoriali) della dr.ssa L. Martelli in proposito all'erogazione dei farmaci sopraccitati.

*Cari Colleghi*

*Il dr. Addis da AIFA - che ha ricevuto da noi le informazioni riguardanti la progettazione delle modalità erogative nostra Regione - mi richiama alla necessità di dar seguito all'erogazione dei farmaci di cui sopra laddove vi sia stata una prescrizione specialistica.*

*Posto che gli ho chiarito come siamo strutturati in ER e chiarito che se i centri fossero stati dettati da noi ad AIFA/CINECA, anziché lasciati liberi non saremmo incorsi in questo disallineamento, vi chiedo di sorvegliare che*

- *le commissioni provinciali affrontino al più presto l'argomento*
- *le farmacie interne acquisiscano per l'erogazione diretta i farmaci di cui sopra in tempi congrui con le necessità di fornitura a seguito della prescrizione da parte dei centri autorizzati, anche nel caso che si rendano necessari acquisti estemporanei fuori da gare*

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- *eventuali prescrizioni attivate prima delle indicazioni regionali possano essere continuate, in attesa di ricondurre allo specialista la valutazione del paziente"*

La CPF esprime parere favorevole all'inserimento di vildagliptin nel PTP **esclusivamente per la distribuzione diretta**.

La prescrizione di tale farmaco è stata predisposta attraverso il sito di AIFA ed è permessa solo ai medici operanti all'interno dei centri autorizzati. I centri al momento autorizzati per la prescrizione nella Provincia di Modena sono riportati nella tabella seguente\*

Denominazione	Unità operativa	Responsabile	Città	ASL
PRESIDIO OSPEDALIERO PROVINC. S. AGOSTINO	MEDICINA INTERNA	DI DONATO	CARPI	MODENA
PRESIDIO OSPEDALIERO PROVINC. S. AGOSTINO	DIABETOLOGIA	BALDINI	MODENA	MODENA
PRESIDIO OSPEDALIERO PROVINC. S. AGOSTINO	MEDICINA METABOLICA	CARULLI	MODENA	MODENA
AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO	NEFROLOGIA	ALBERTAZZI	MODENA	MODENA
PRESIDIO OSPEDALIERO PROVINC. S. AGOSTINO	DIABETOLOGIA	CALZOLARI	MODENA	MODENA
PRES.OSP. PROVINCIALE MODENA STABILIMENTO DI PAVULLO NEL FRIGNANO	MEDICINA INTERNA	CIONI	PAVULLO NEL FRIGNANO	MODENA
PRES.OSP. PROVINCIALE MODENA STABILIMENTO DI PAVULLO NEL FRIGNANO	MEDICINA INTERNA	CIONI	PAVULLO NEL FRIGNANO	MODENA
NUOVO OSPEDALE DI SASSUOLO S.P.A.	DIABETOLOGIA	CAVANI	SASSUOLO	MODENA
PRES.OSP. PROVINCIALE MODENA STABILIMENTO DI VIGNOLA	SERVIZIO DI DIABETOLOGIA	DELLACASA	VIGNOLA	MODENA

\* il dato è aggiornato al 19/09/2008, eventuali variazioni dell'elenco sono consultabili all'indirizzo: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/> identificando la Regione Emilia-Romagna all'interno della cartina dell'Italia)

## B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

1. Richiesta di acquisto di **omalizumab** (XOLAIR®)  
Richiesta inviata da dr.ssa E. Rovatti, Mal. Apparato respiratorio, Azienda Osp-Universitaria di Modena, (PG 51487 del 26/06/2008), per l'acquisto di **omalizumab** per il proseguimento di terapia per due pazienti. **PARERE FAVOREVOLE (FINO AL 31/12/2008, rilasciato dalla Segreteria Scientifica con procedura a carattere d'urgenza il 7/07/2008)**

Si propone di non autorizzare nuovi casi, ma solo i proseguimenti di terapia fino a quando AIFA non comunicherà ulteriori indicazioni sulla base dei dati che la Ditta avrà fornito (al momento non disponibili).

2. Richiesta di autorizzazione off-label di **acido zoledronico** (ACLASTA®) **PARERE NON FAVOREVOLE**  
Richiesta inviata da prof. G. Salvioli, Geriatria, Azienda Osp-Universitaria di Modena, (PG 55191 del 9/07/2008), per l'utilizzo di **acido zoledronico 5 mg** e.v. in soggetti anziani, con frattura del femore, che non sono in grado di assumere i bifosfonati per os.  
*[...] a completamento della mia richiesta, di utilizzare fuori indicazione registrata il farmaco in oggetto, nei soggetti anziani con frattura del femore operati presso la UO di ortopedia, preciso che dei 20-30 pazienti/anno da trattare il 40% è di sesso maschile, cioè 8-12/anno.*
3. Richiesta di autorizzazione off-label di **acido zoledronico** (ACLASTA®) **PARERE FAVOREVOLE**  
Richiesta inviata da dott. M. Sebastiani, Reumatologia, Azienda Osp-Universitaria di Modena, (PG 56676 del 15/07/2008), per l'utilizzo di **acido zoledronico 5 mg** e.v. per il trattamento di un paziente affetto da calcinosi universale.  
Indicazioni registrate ACLASTA®:  
Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture.  
Trattamento del morbo di Paget osseo.

---

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

---

4. Richiesta di rimborso di **sorafenib** (NEXAVAR®) **PARERE DI NON PERTINENZA**  
Richiesta inviata da un paziente attualmente in cura presso il reparto di Gastroenterologia della prof.ssa E. Villa (PG 60995 del 31/07/2008), per il rimborso relativo all'uso di sorafenib (acquistato per 5 mesi all'estero) per il trattamento del carcinoma epatocellulare dal mese di marzo 2007.
  
5. Richiesta di acquisto di **trabectedin** (YONDELIS) **PARERE FAVOREVOLE**  
Richiesta inviata da dott. A. Frassoldati (PG 67299 del 01/09/2008), per il trattamento di un paziente affetto da recidiva polmonare bilaterale di sarcoma sinoviale della spalla dx e con pregressa neoplasia prostatica.

Cordiali saluti,

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