

## Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

Modena, 9 dicembre 2008

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

### OGGETTO: Commissione Provinciale del Farmaco - Verbale della riunione del 4 novembre us.

Presenti: C. Andreoli, N. Carulli, G. Cioni, M. De Rosa, R. Esposito, G. Luppi, S. Maltoni, A. M. Marata, M. Marazzi, T. Pesì, G. Pinelli, R. Rossi, S. Santachiara, A. Tassi.

Assenti giustificati: M. Bondi, L. Iughetti, L. Richeldi.

Assenti: A. Bertolini, N. Borelli, R. Di Lorenzo, M. Grandi, E. Longinotti, G. Longo, N. Magrini, P. Nichelli, M. Pantaleoni, S. Ricci.

La riunione si è tenuta presso l'Aula Coppo dell'Ospedale di Baggiovara a partire dalle 15:15 con il seguente ordine del giorno:

#### I. APPROVAZIONE DEL VERBALE DEL 30/09/2008 (pag. 2)

#### II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

1. Acido gadoxetico – Radiologia I, AOsp Modena (pag. 2)
2. Aprepitant – **PT RER** – Oncologia, AOsp Modena (pag. 3)
3. Immunoglobulina Umana Normale *via sc* - **PT RER (SOLO PER LA VIA EV)** – Ematologia, AOsp Modena (pag. 5)
4. MOVIPREP - **PT RER** – Gastroenterologia, AOsp Modena (pag. 7)
5. Rivastigmina cerotto transdermico - **PT RER (SOLO PER LA VIA ORALE)** – Salute Anziani Castelfranco Emilia, AUSL di Modena (pag. 7)
6. Tacrolimus – **PT RER** – Nefrologia, AOsp Modena (pag. 9)
7. Telbivudina – **PT RER** – Gastroenterologia, AOsp Modena (pag. 9)
8. Zonisamide – **NO PT RER** - Neurologia, Ospedale di Carpi, AUSL di Modena (pag. 10)

#### III. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI (pag. 12)

- ✓ adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>) per il proseguimento di terapia per tre pazienti per il trattamento della psoriasi cronica a placche
- ✓ carmustina intratecale (GLIADEL<sup>®</sup>) per il trattamento di un paziente affetto da recidiva di glioblastoma.
- ✓ interferone alfa-2b (INTRON A<sup>®</sup>) per un caso di vasculite retinica idiopatica.

#### IV. VARIE ED EVENTUALI (pag 12)

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

**I. APPROVAZIONE DEL VERBALE DEL 30/09/2008.**

E' stata segnalata una imprecisione relativa alle presenze/assenze ma per il resto il verbale è stato approvato all'unanimità.

**II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO**

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

**1. Acido gadoxetico** (PRIMOVIST® 0,25 mmol/ml, soluz iniett; V08CA10; Bayer) **NON INSERITO IN PTP**

Richiesta inviata da dott. M. De Santis, Radiologia I, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 37293 del 09/05/2008)

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria):**  
[...] mezzo di contrasto epatospecifico per risonanza magnetica ad escrezione biliare.

- **Note della Segreteria Scientifica:**
- **Indicazione terapeutica registrata:** rilevamento di lesioni epatiche focali e fornisce informazioni sulla caratterizzazione delle lesioni nelle immagini T1 pesate in risonanza magnetica (MRI). Medicinale solo per uso diagnostico
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata.
- **Posologia:** soluzione acquosa pronta per l'uso che deve essere somministrata non diluita mediante iniezione in bolo per via endovenosa alla velocità di circa 2 ml/sec.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura mutuo riconoscimento rilasciata in Italia 08/11/2006.
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci appartenenti alla categoria V08C-Mezzi di contrasto per risonanza magnetica:

V08CA02	Acido Gadoterico	ev	Dotarem 0,05mmol/ml 15 ml fl	H
		ev	Dotarem 0,05 mmol/ml 20 ml fl	H
V08CA08	Acido Gadobenico	ev	Multihance 10 ml fl	H
		ev	Multihance 15 ml fl fl	H
V08CB01	Ferumoxsil	os	Lumirem 52,5 mg/300 ml	C
V08CB03	Ferro Ossido Nanoparticel	ev	Endorem 8 ml fl	C
V08CB03	Ferucarbotran	ev	Resovist iniett 0,9 ml sir	C
		ev	Resovist iniett 1,4 ml sir	C

Tra questi, l'acido gadobenico è un mezzo di contrasto epato-specifico.

In PTR è presente la categoria V08-Mezzi di contrasto, in cui è lasciata libera scelta alle singole CPF per quanto riguarda i principi attivi da includere.

Alla luce delle evidenze analizzate in una precedente riunione ed in considerazione del fatto che non sono attualmente disponibili studi di confronto tra acido gadoxetico ed altri mezzi di contrasto (vedi verbale del 1 luglio us), la CPF aveva chiesto al clinico di fornire ulteriori motivazioni a supporto della sua richiesta soprattutto un confronto tra acido gadoxetico e mezzi di contrasto già disponibili in PTP e definendo più dettagliatamente gli ambiti di utilizzo e i pazienti candidabili al nuovo trattamento.

Il prof. De Sanctis ha inviato le informazioni aggiuntive riportate di seguito:

"Ad integrazione della richiesta di inserimento dell'acido gadoxetico nel prontuario ospedaliero dei farmaci, aggiungo le seguenti note.

Fra i farmaci attualmente disponibili in prontuario (acido gadobenico e acido gadoterico) solo l'acido gadobenico ha proprietà di mezzo di contrasto epato-specifico positivo, essendo escreto per via biliare per il 5% e per il 95% per via renale. L'acido gadoterico è unicamente un mezzo di contrasto interstiziale e le sue proprietà non sono pertanto paragonabili all'acido gadoxetico. Quest'ultimo viene escreto per via biliare per il 50%, determinando un incremento di segnale del parenchima epatico più precoce e più intenso rispetto all'acido gadobenico.

Ciò consente di ripetere l'esame RM già dopo 10 minuti dall'infusione del farmaco, mentre per l'acido gadoxetico [gadobenico, nota della segreteria] è necessario attendere almeno 40 minuti, con la necessità di far scendere il paziente dal lettino della sala RM e ripetere l'esame in un secondo momento.

La notevole quantità di farmaco escreta per via biliare consente inoltre di poter studiare le vie biliari anche se non dilatate, ad esempio nei pazienti sani possibili donatori di fegato da vivente, per la ricerca di eventuali

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

anomalie anatomiche, che sconsiglino la donazione o in pazienti operati sulle vie biliari, portatori di fistole post-chirurgiche.

Allego altri articoli della recente letteratura sull'argomento.

In attesa di un nuovo parere della commissione provinciale del farmaco porgo cordiali saluti

Dott. Mario De Santis"

La CPF, dopo aver analizzato le note inviate dal prof. De Sanctis, fa le seguenti osservazioni:

- ✓ la maggiore sensibilità di acido gadoxetico nell'identificare lesioni del parenchima epatico dedotta sulla base di una maggiore escrezione biliare rispetto all'acido gadobenico non è stata tuttavia 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');
- ✓ l'identificazione di una casistica piuttosto limitata di pazienti candidati al trattamento (pazienti sani possibili donatori di fegato da vivente, per la ricerca di eventuali anomalie anatomiche, che sconsiglino la donazione o in pazienti operati sulle vie biliari, portatori di fistole post-chirurgiche) non sembra giustificare l'inserimento in PTP quanto piuttosto un possibile accesso all'utilizzo mediante individuazione di casi singoli.

Pertanto sulla base delle sopraccitate considerazioni, la CPF decide di **non approvare l'inserimento** di acido gadoxetico nel PTP di Modena.

2. **Aprepitant** (EMEND® 1 cps da 125 mg e 2 cps da 80 mg; A04AD12; Merck Sharp&Dohme) (PT RER)  
Richiesta inviata da prof. P.F.Conte, Oncologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 58707 del 23/07/2008) **INSERITO IN PTP CON RMP** (LIMITATAMENTE AI PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETIZZANTE A BASE DI CISPLATINO CHE SI SIANO PRECEDENTEMENTE DIMOSTRATI RESISTENTI ALLA TERAPIA ANTIEMETICA STANDARD A BASE DI ANTAGONISTI 5-HT3 E DESAMETASONE)

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

[...]l'attività antiemetica è dovuta all'azione antagonista nei confronti dello stimolo della sostanza P sul recettore della neurochinina 1, che avviene a livello del SNC in conseguenza dell'effetto emetogeno della chemioterapia. Tale meccanismo di azione è distinto da quello dei farmaci utilizzati ad oggi nella profilassi dell'emesi, rappresentati dal legame della serotonina ai recettori 5-HT3 a livello periferico (apparato gastrointestinale). L'attività antiemetica di Aprepitant si esercita sia nella fase acuta (prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia emetizzante) che in quella ritardata (nei 4 giorni successivi).

Due studi di fase III hanno evidenziato che Aprepitant, aggiunto alla terapia antiemetica standard nelle prime 24 ore (corticosteroidi più antagonisti 5-HT3) e nei giorni successivi (corticosteroidi), migliora significativamente il controllo dell'emesi acuta e soprattutto di quella ritardata, rispetto alla sola terapia antiemetica standard. I benefici attesi in concordanza con i dati riportati negli studi clinici sono un miglioramento complessivo di circa il 20% del controllo dell'emesi nei pazienti con regime chemioterapico a base di cisplatino ad alta dose, soprattutto nel controllo dell'emesi ritardata, dove il meccanismo distinto di aprepitant è fondamentale.

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetogena in ambito oncologico a base di cisplatino. Prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia moderatamente emetogena in ambito oncologico. Viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata.
- **Posologia:** soluzione acquosa pronta per l'uso che deve essere somministrata non diluita mediante iniezione in bolo per via endovenosa alla velocità di circa 2 ml/sec.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 12/11/2003, rilasciata in Italia il 13/05/2006.
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

A04AA01	Ondansetron cloridrato	iniett	Zofran 4 mg/2 ml fl	Controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia; profilassi e trattamento della nausea e del vomito post-operatori.
		iniett	Zofran 8 mg/4 ml fl	
		os	Zofran 4 mg cpr orod	
		os	Zofran 8 mg cpr orod	
		os	Zofran 4 mg cpr	

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

		os	Zofran 8 mg cpr	
A04AA03	Tropisetron cloridrato	ev os	Navoban 5 mg/5ml fl	Trattamento della nausea e del vomito post-operatori. Prevenzione della nausea e del vomito post-operatori in pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica intra-addominale. Per ottimizzare il rapporto beneficio-rischio, l'impiego deve essere limitato a pazienti con una storia pregressa di nausea e vomito post-operatori.
		os	Navoban 5 mg cps	

In PTR aprepitant è presente.

Costi dei trattamenti disponibili (come riportato nella richiesta):

*Attualmente il trattamento standard consiste di ondansetron 8 mg il giorno 1 e desametasone 8 mg nei gg 1,2,3 e 4. Da tener presente che nella pratica clinica, non supportate dalle evidenze (vedi Linea Guida ASCO) al paziente viene consigliata terapia con anti-5HT3 al bisogno nei giorni successivi a domicilio. Per cui il costo reale del trattamento antiemetico non è valutabile con precisione. Circa la metà dei pazienti nei gg successivi alla chemioterapia con la terapia attuale riceve un numero non precisato (1 fiala per 1 – 4 gg) di anti 5HT3.*

Il prezzo dell'aprepitant (da CODIFA) è di 88,77 euro.

#### Contesto clinico

Il potenziale emetizzante dei farmaci antineoplastici viene stabilito sulla base della percentuale di pazienti trattati in cui inducono emesi.

Di seguito viene riportata la classificazione proposta dalla Multinational Association of Supportive Care in Cancer:

Rischio emetizzante	Rischio di emesi in
alto	> 90% dei pazienti trattati
moderato	30-90% dei pazienti trattati
basso	10-30% dei pazienti trattati
minimo	< 10% dei pazienti trattati

Tra i farmaci antineoplastici altamente emetizzanti vi è il cisplatino [ref].

Aprepitant è il capostipite di una nuova classe di farmaci antiemetici che presentano un meccanismo d'azione diverso rispetto a quello degli antagonisti dei recettori 5-HT3.

Aprepitant infatti è un antagonista del recettore cerebrale della neurochinina-1 - recettore NK-1- su cui va ad agire la sostanza P, neuromediatore coinvolto nel meccanismo dell'emese.

Al momento aprepitant è l'unico antagonista del recettore della neurochinina-1 in commercio con le indicazioni terapeutiche autorizzate di prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati o alla chemioterapia altamente emetogena in ambito oncologico a base di cisplatino o alla chemioterapia moderatamente emetogena in ambito oncologico (per queste indicazioni deve essere somministrato nel contesto di una terapia di associazione) e la prevenzione della nausea e del vomito postoperatori.

#### Evidenze disponibili

Nell'ambito della **chemioterapia altamente emetizzante**, sono disponibili in letteratura 3 studi randomizzati e controllati di disegno molto simile tra loro, condotti complessivamente su circa 1600 pazienti e sponsorizzati dal produttore del farmaco.

Tutti e tre gli studi hanno coinvolto pazienti con diagnosi confermata di tumore solido, non precedentemente trattati con chemioterapia a base di cis-pt, con un indice di Karnofsky  $\geq 60$  e candidati a chemioterapia a base di cis-pt  $\geq 70$  mg/kg (dose media utilizzata negli studi circa 80 mg/kg).

I pazienti randomizzati ad aprepitant hanno seguito lo stesso schema di trattamento in tutti e tre gli studi ovvero giorno 1: aprepitant 125 mg/die per os + ondansetron 32 mg ev + desametasone 12 mg/die per os; giorni 2-3: aprepitant 80 mg/die per os + desametasone 8 mg/die; giorno 4: desametasone 8 mg/die.

I gruppi di controllo invece sono stati trattati, nello studio di Hesketh (condotto in USA ed Europa su 530 pazienti) ed in quello di Poli-Bigelli (condotto in Sud America su 569 pazienti) il giorno 1 con ondansetron 32 mg ev + desametasone 20 mg/die per os ed i giorni 2-4 con desametasone 8 mg \* 2/die mentre nello studio di Schmoll (condotto in Europa, Americhe e Corea su 489 pazienti) con il giorno 1 con ondansetron 32 mg ev + desametasone 20 mg/die per os ed i giorni 2-4 con ondansetron 8mg\*2/die + desametasone 8 mg \* 2/die. L'esito primario era costituito dalla percentuale di pazienti con risposta completa (intesa come assenza di vomito e mancato ricorso a farmaci antiemetici) nell'intero periodo di osservazione (giorni 1-4); analisi

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

secondarie hanno indagato anche l'efficacia nella fase acuta (giorno 1) e tardiva (giorni 2-4). I risultati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore dello schema di trattamento contenente aprepitant nella percentuale di pazienti con risposta completa nell'intero periodo (esito primario dello studio) e anche nelle fasi acute e ritardate considerate singolarmente secondo i valori riportati di seguito

Studio	% pazienti con risposta completa		
	Intero periodo (0-120 ore) (esito primario)	Fase acuta (0-24 ore)	Fase ritardata (24-120 ore)
Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003	72,7 vs 52,3 p < .001	89,2 vs 78,1 p < .001	75,4 vs 55,8 p < .001
Poli-Bigelli S et al. Cancer 2003	62,7 vs 43,3 p < .001	82,8 vs 68,4 p < .001	67,7 vs 46,8 p < .001
Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006	72 vs 60,6 p .003	87,7 vs 79,3 p .005	74,1 vs 63,1 p .004

Da tutti e tre gli studi non sono emerse differenze statisticamente significative relativamente al profilo di sicurezza dei due schemi di trattamento.

Sono inoltre stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio (Herrington 2008) in cui 75 pazienti che ricevevano chemioterapia altamente emetizzante (che includeva cis-pt  $\geq$  50 mg/kg oppure schemi di trattamento per il tumore della mammella a base di antracicline e ciclofosfamide) sono stati randomizzati ad un trattamento breve o più prolungato con aprepitant: nel primo gruppo i (27) pazienti ricevevano aprepitant solo il primo giorno (125 mg) associato a palonosetron (25 mg ev il giorno 1) e desametasone (nei giorni 1-4); nel secondo gruppo (28 pazienti) invece il trattamento con aprepitant veniva prolungato fino al 3° giorno (giorno 1: 125 mg/die, giorni 2-3: 80 mg/die). Un terzo braccio (16 pazienti) trattato solo con palonosetron è stato prematuramente interrotto per mancanza di efficacia.

In questo caso l'esito primario di efficacia era costituito dalla percentuale di pazienti con emesi nelle fasi acute e ritardate dopo la chemioterapia. I risultati dello studio non hanno evidenziato alcuna differenza di efficacia tra i pazienti trattati con i due schemi di trattamento (circa il 93% di pazienti non hanno avuto episodi di vomito nel periodo complessivo di trattamento).

L'impiego di aprepitant in pazienti trattati con **chemioterapia moderatamente emetizzante** è stato valutato in uno studio (anch'esso sponsorizzato dal produttore del farmaco) che ha coinvolto 866 pazienti con tumore mammario, non precedentemente trattate con chemioterapia emetogena e sottoposte a terapia con ciclofosfamide  $\pm$  doxorubicina o epirubicina.

Le pazienti sono state randomizzate ad uno schema di trattamento con aprepitant (giorno 1: aprepitant 125 mg + ondansetron 8 mg \*2/die + desametasone 12 mg/die; giorni 2-3: aprepitant 80 mg/die) o meno (giorno 1: ondansetron 8 mg \*2/die + desametasone 20 mg/die; giorni 2-3: ondansetron 8 mg\*2/die).

L'esito primario di efficacia era costituito dalla % di pazienti con risposta completa definita come assenza di vomito e non necessità di terapia di emergenza nei cinque giorni successivi alla chemioterapia.

Degli 866 pazienti randomizzati, ne sono stati valutati 857: l'analisi dei risultati ha evidenziato per l'esito primario una differenza statisticamente significativa a favore dello schema di trattamento contenente aprepitant (50,8% vs 42,5%; P = 0,15). Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati.

Sulla base dell'analisi delle precedenti evidenze, considerando la maggiore efficacia degli schemi di trattamento contenenti aprepitant soprattutto nella prevenzione dell'emesi tardiva dovuta a chemioterapia altamente emetizzante, approva l'inserimento in PTP di aprepitant esclusivamente per i pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino che si siano precedentemente dimostrati resistenti alla terapia antiemetica standard a base di antagonisti 5-HT3 e desametasone.

La richiesta del farmaco alla Farmacia dovrà avvenire mediante Richiesta Motivata e Personalizzata (RMP).

3. **Immunoglobulina Umana Normale** (VIVAGLOBIN® 160mg/ml soluz per infus sc; J06AB01; CSL behring) **PT RER (SOLO PER LA VIA EV) PARERE FAVOREVOLE AD INVIARE RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**  
Richiesta inviata da dr.ssa G. Leonardi, Ematologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 67302 del 01/09/2008)

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

[...]La somministrazione di Vivaglobin, immunoglobulina per via sottocutanea (SCIG), rappresenta un'alternativa alle immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) nei pazienti affetti da Immunodeficienze

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

primarie (PID) o secondarie ad altre patologie quali leucemia linfatica cronica o mielosi.

La terapia con Vivaglobin ha dimostrato di essere efficace quanto la precedente terapia con IVIG pur consentendo un migliore e più fisiologico andamento del livello di IgG circolanti con evidente e percepito benessere del paziente. La possibilità di autoinfusione a domicilio, come evidenziato dagli studi di efficacia e dalla consolidata esperienza in atto da decenni in altri paesi, rappresenta un reale salto di qualità nella concezione del trattamento di queste gravi carenze congenite.

Le immunoglobuline per somministrazione sottocutanea (SCIG), hanno dimostrato un profilo di tollerabilità superiore a quello delle Ig per via endovenosa, tale da consentire ai singoli centri ospedalieri di addestrare pazienti selezionati alla autoinfusione domiciliare, che contribuisce al risparmio di strutture, tempo, uomini e mezzi.

#### Note della Segreteria Scientifica:

- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con la stessa indicazione:

JO6BA02	Immun. Umana normale	ev	Ig Vena 5 g/100ml fl	H
---------	----------------------	----	----------------------	---

- In commercio sono presenti due prodotti commerciali contenenti Ig umane normali somministrabili per via sottocutanea: Vivaglobin (di cui è stato richiesto l'inserimento in PTP prodotto dalla CLS Behring) e Subcuvia (prodotto dalla Baxter).

Tipo di somministrazione	SC		EV
	Vivaglobin	Subcuvia	IgVena
Indicazione		età = 12 anni	
Terapia sostitutiva negli adulti e nei bambini affetti da sindromi di immunodeficienza primaria (PID) quali: agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite immunodeficienza comune variabile immunodeficienza combinata grave			
deficit delle sottoclassi di IgG con infezioni ricorrenti			
sindrome di Wiskott Aldrich.			
Terapia di sostituzione nel mieloma o nella leucemia linfatica cronica, con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti.			
Bambini con AIDS congenito e infezioni ricorrenti			
Effetto immunomodulatore: Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI), in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per correggere la conta piastrinica. Sindrome di Guillain Barrè. Malattia di Kawasaki.			
Trapianto di midollo osseo allogenico.			
Note		Non sono stati condotti studi clinici specifici per il trattamento di bambini con questo prodotto	

- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento rilasciata in Italia il 11/10/2007.
- In PTR immunoglobulina umana normale è presente, solo per la somministrazione ev.
- **Costi dei trattamenti disponibili:**  
IGVena 5 g/100 ml (da CODIFA): non presente  
Vivaglobin 160 mg/ml soluz per infus sc -1 flac.no 10 ml- (da CODIFA) 133,09 euro

#### Evidenze disponibili

In letteratura sono disponibili tre studi clinici che hanno valutato relativamente alla sicurezza e tollerabilità. Uno studio randomizzato,<sup>1</sup> condotto in aperto, cross-over, della durata di 2 anni ha arruolato 40 pazienti che hanno assunto sia IgG per via endovenosa che per via sottocutanea.

L'endpoint primario è stato il numero e la gravità delle infezioni durante il periodo di entrambi i trattamenti: i risultati non riportano differenze statisticamente significative (tra i due gruppi di trattamento) sia relativamente al numero delle infezioni che nei giorni di astensione dal lavoro.

Gli altri due studi clinici,<sup>2,3</sup> di cui uno della durata di 6 mesi in aperto (60 pazienti) e l'altro della durata di 12 mesi (65 pazienti), hanno previsto il passaggio per tutti i pazienti da un trattamento con IgG per via

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

endovenosa a una via di somministrazione sottocutanea. In entrambi non sono state rilevati dati significativi relativamente alle infezioni, mentre l'evento avverso più frequente è risultato essere l'infiammazione nel sito di iniezione, riportato dal 91% dei pazienti.<sup>3</sup> In entrambi gli studi si riporta una sicurezza nell'uso della formulazione sottocutanea indicandola come buona alternativa a quella endovenosa.

Sulla base delle evidenze disponibili e dei potenziali benefici della somministrazione delle IG per via sottocutanea per i pazienti affetti da PID, la CPF decide di inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento in PTR.

#### Bibliografia:

1. Chapel H.M. et al The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol 2000;20:94
2. Gardulf A. et al Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primari immunodeficiencies-A prospective, multi-national study. J Clin Immunol 2006;26: 177
3. Ochs H.M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2006;26:265

#### 4. **Macrogol e sali** (MOVIPREP<sup>®</sup>, polv per soluz orale bustine; A06AD65; Norgine BV) **PT RER**

Richiesta inviata da dott. N.De Maria, Gastroenterologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 81596 del 24/10/2008) **RINVIATO** IN ATTESA DI CHIARIMENTI DA PARTE DEL RICHIEDENTE

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

[...]minor volume rispetto a preparazione standard (2L vs 4L) e maggior palatabilità (più facile assunzione per il paziente).

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Composizione quali-quantitativa:**  
La bustina A contiene i seguenti principi attivi:  
Macrogol 3350: 100 g  
Sodio solfato anidro: 7,500 g  
Sodio cloruro: 2,691 g  
Potassio cloruro: 1,015 g  
La bustina B contiene i seguenti principi attivi:  
Acido ascorbico: 4,700 g  
Ascorbato di sodio: 5,900 g
- **Indicazione terapeutica registrata:** per la pulizia intestinale in preparazione di esami clinici che richiedono un intestino pulito.
- **Posologia:** un ciclo di trattamento comporta l'assunzione di due litri di Moviprep.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura mutuo riconoscimento rilasciata in Italia il 17/01/2008 (da CODIFA).
- **Costi dei trattamenti disponibili:**

A06AD15	Macrogol (4000)	os	Macro-P 18,5 g buste	C	<b>7,95 euro</b>
A06AD17	Sodio fosfato acido/disodio fosfato	os	Phospho-Lax 20 ml buste	C	<b>12,50 euro</b>
A06AD65	Macrogol (4000)/sali	os	Isocolan 34,8 g buste	C	<b>10,38 euro</b>
A06AD65	Macrogol (4000)/sali	os	Selg 250 17,5 g buste	C	<b>12,13 euro</b>
A06AD65	Macrogol (4000)/simeticone	os	Selg Esse 70 g buste	C	<b>11,01 euro</b>
A06AD65	Macrogol 3350/sali	os	Movicol 13,8 g buste	C	<b>11,30 euro</b>
A06AD65	Macrogol, associazioni	os	Moviprep polv per soluz orale	C	15 euro

**MOVICOL:** in Prontuario solo per strutture protette e RSA, limitatamente ai pazienti che rifiutano SELG 250.

Per procedere ad una valutazione più approfondita della richiesta, la CPF decide di inviare una richiesta affinché il clinico fornisca gli studi in cui si confronta l'efficacia sulla pulizia intestinale della preparazione di 2 litri di Moviprep verso quella da 4 litri dei prodotti già presenti in PTP (Phospho-Lax, Isocolan, Macro-P, Selg Esse) e specifici se la casistica candidata al trattamento che Lei ha individuato nella Sua richiesta (1800 pazienti/anno) si riferisce a pazienti ricoverati o meno (infatti nel caso di pazienti non ricoverati la spesa dei farmaci per la pulizia intestinale è a carico del paziente stesso).

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

5. **Rivastigmina** (EXELON® 9,5 mg/24 ore cerotto transdermico; N06DA03; Novartis) **PT RER (SOLO PER LA VIA ORALE) PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Richiesta inviata da dr.ssa F.Venturelli, Salute Anziani, Ospedale di Castelfranco Emilia, AUSL di Modena (PG 60732 del 30/07/2008)

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

[...]La molecola è già prescrivibile all'interno del Progetto Cronos dai consultori per le demenze sottoforma di capsule da somministrare due volte al giorno; la formulazione in cerotto è estremamente più maneggevole vista la tipologia dei pazienti che possono beneficiare del trattamento che sono cognitivamente compromessi e possono essere oppositivi e non collaboranti oppure avere dei problemi a deglutire delle capsule.

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.
- **Posologia:**

Cerotti transdermici	Quantità di rivastigmina	Cessione di rivastigmina in vivo in 24 ore
Exelon 4,6 mg/24 ore	9 mg	4,6 mg
Exelon 9,5 mg/24 ore	18 mg	9,5 mg

*Dose iniziale:* si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore.

- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 12/05/1998, rilasciata in Italia il 18/06/2008.
- In PTR rivastigmina è presente, solo per la somministrazione orale.
- **Costi dei trattamenti disponibili: 9,5 mg/24 ore cer transdermico, 30 bustine 108,19 euro**

**Analisi delle evidenze disponibili**

In letteratura è disponibile un solo studio randomizzato e controllato,<sup>1</sup> in doppio cieco, della durata di 6 mesi. 1195 pazienti sono stati randomizzati a quattro bracci di trattamento (12 mg/die rivastigmina cps, 9,5 mg/24h rivastigmina cerotto, 17,4 mg/24h rivastigmina cerotto o placebo).

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità delle due formulazione di rivastigmina cerotto nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer.

Esiti primari dello studio sono stati i punteggi a 24 settimane dall'inizio del trattamento delle scale ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale) che valuta la capacità di orientamento, la memoria, il linguaggio, le funzioni pratiche del paziente) e ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change) che provvede ad una valutazione complessiva del paziente rispetto al baseline.

Esiti secondari dello studio sono stati i punteggi, a 24 settimane, di altre scale utilizzate nella valutazione dei malati di Alzheimer quali: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL), Neuropsychiatric Inventory (NPI), MMSE, Ten Point Clock-drawing Test e Trail Making Test Part A)

Sulla base dei due outcomes primari sopraccitati (ADAS-Cog e ADCS-CGIC), si sono voluti indagare i seguenti punti:

- superiorità di 17,4 mg/24h rivastigmina cerotto vs placebo
- non inferiorità di 17,4 mg/24h rivastigmina cerotto vs 12 mg rivastigmina cps (solo relativamente alla misurazione di ADAS-Cog, margine di non inferiorità: 1,25 punti di differenza tra baseline e punteggio a 24 settimane)
- superiorità di 9,5 mg/24h rivastigmina cerotto vs placebo

**Risultati di efficacia:**

- ✓ è stata dimostrata la superiorità di 17,4 mg/24h rivastigmina cerotto vs placebo (valore statisticamente significativo -P<0,005- relativamente a ADCS-CGIC )
- ✓ è stata dimostrata la non inferiorità di 17,4 mg/24h rivastigmina cerotto vs 12 mg rivastigmina capsule (IC95%: -2,06-0,17, con margine di non inferiorità fissato a 1,25)
- ✓ è stata dimostrata la superiorità di 9,5 mg/24h rivastigmina cerotto vs placebo (valore statisticamente significativo -P<0,005- relativamente a ADCS-CGIC )

**Risultati di tollerabilità e sicurezza:**

Relativamente all'incidenza di eventi avversi non ci sono differenze statisticamente significative tra il basso dosaggio di rivastigmina cerotto (9,5 mg/24h) rispetto a placebo, mentre risulta più alta nel dosaggio 17,4mg/24h rivastigmina cerotto rispetto a 12 mg rivastigmina caspule. I principali eventi avversi riportati

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

sono stati nausea e vomito ma l'incidenza di effetti avversi gravi è stata maggiore con il cerotto (7,9% vs. 7,1%).<sup>1</sup>

#### La CPF

- considerando che la rivastigmina (indipendentemente dalla via di somministrazione) ha dimostrato una efficacia piuttosto debole nel miglioramento di esiti clinici rilevanti
  - ritenendo che ai fini pratico-organizzativi, la necessità di dover spogliare ogni giorno il paziente per applicare il cerotto sulla schiena, sul torace o sulla parte superiore del braccio non presenti un reale vantaggio rispetto alla doppia somministrazione per via orale.
  - considerando che i minori effetti collaterali gastrointestinali associati alla rivastigmina transdermica siano comunque compensati da una maggiore incidenza di eventi avversi gravi (7,9% vs. 7,1%), di interruzioni del trattamento (10,7% vs. 8,5%) dovute in buona parte all'irritazione cutanea (2,4% dei drop out vs. 0,3% con placebo)<sup>1</sup>
  - e di altri effetti indesiderati comuni quali anoressia, cefalea e sincope, ansia, depressione, delirio.<sup>2</sup>
- decide di non inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento in PTR di rivastigmina per via transdermica.

#### Bibliografia

1. Winblad B et al. A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69 (Suppl.1): S14-S22.
2. Exelon cerotto transdermico. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

#### 6. **ADVAGRAF**® -0,5 mg, 1 mg, 5 mg cps a rilascio prolungato- a base di **tacrolimus**

E' stato richiesto l'inserimento della formulazione a rilascio prolungato di un principio attivo già presente in PTP (come **PROGRAF**® 0,5 mg, 1 mg, 5 mg cps). **INSERITO IN PTP**

Richiesta inviata da dott. G.Cappelli, Nefrologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 60984 del 31/07/2008)

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

*[...] la complessità dei regimi farmacologici post-trapianto, basati sull'assunzione di più farmaci e sulla prescrizione di posologie variabili, rende l'aderenza alla terapia immunosoppressiva una delle sfide principali per i trapiantati. La mancata aderenza è sempre più considerata dagli esperti in trapianti come una causa fondamentale (ma sotto segnalata) di rigetto acuto tardivo, rigetto cronico e di perdita del trapianto.*

*In una rassegna esaustiva degli studi volti a esaminare l'aderenza alla terapia farmacologica dopo trapianto di rene, fegato o cuore, Laederach-Hofmann e Bunzel (2000) hanno segnalato tassi di mancata aderenza variabili tra il 20% e il 40%. Denhaerynck e al. (2005) hanno analizzato la letteratura internazionale sul trapianto di rene e identificato un intervallo di prevalenza compreso tra il 2% e il 67%; la prevalenza media ponderata, calcolata attraverso 10 studi volti alla misurazione della mancata aderenza mediante autosegnalazione è risultata pari al 27,7%. In un'altra ampia rassegna sugli studi dedicati al trapianto di rene, Butler e al. (2004) hanno rilevato tassi mediani di mancata aderenza del 22,3% (intervallo: 17,7% - 25,9%), nei soggetti coinvolti in studi trasversali e del 15% (intervallo: 4,7% - 19,5%), nei pazienti arruolati in studi di coorte.*

#### Note della Segreteria Scientifica

##### - Indicazioni registrate e costo

Prodotto	Indicazioni terapeutiche	Costo	
Advagraf 0,5 mg 30 cps rigide a rilascio prol	- Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti <b>adulti</b> riceventi trapianto allogenico di <b>rene</b> o di <b>fegato</b> .	48,93 €	
Advagraf 1 mg 60 cps rigide a rilascio prol		195,79 €	
Advagraf 5 mg 30 cps rigide a rilascio prol		489,47 €	
Prograf 0,5 mg 30 cps rigide	- Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressori nei pazienti <b>adulti</b>	- Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogenico di fegato, rene o cuore.	
Prograf 1 mg 60 cps rigide			45,72 €
Prograf 5 mg 30 cps rigide			195,66 €
Prograf 5 mg/ml concentrato per infusione 10 f 1 ml			453,96 €
		592,90	

Trattandosi di una richiesta di nuova formulazione orale (a rilascio modificato) di principio attivo già presente in PTP, la CPF approva la richiesta di inserimento di tacrolimus a rilascio modificato nel PTP di Modena.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

7. **Telbivudina** (SEBIVO® 600 mg cpr, J05AF11; Novartis) (PT RER)

Richiesta inviata da prof.ssa E.Villa, Gastroenterologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 47145 del 11/06/2008) e da prof. A.Pietrangelo, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 57784 del 18/07/2008).

**RICHIESTA IN SOSPESO**, IN ATTESA DELL'ATTIVAZIONE DI UN GRUPPO DI LAVORO SULLA TERAPIA DELL'EPATITE B.

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

**E. Villa:** [...]Telbivudina (Sebivo®) è un analogo nucleosidico recentemente approvato da FDA ed EMEA alla dose di 600 mg/die. È stato dimostrato che ha un'azione antivirale più potente rispetto a Lamivudina ed Adefovir Dipivoxil (1,2) e che, inoltre, può essere usato nei pazienti nei quali la risposta a questi farmaci non è ottimale (2,3).

I pazienti con ECA HBV+, se non trattati con farmaci in grado di sopprimere al meglio la replicazione virale, possono andare incontro ad un'evoluzione aggressiva della malattia, con un aumentato rischio di complicanze quali cirrosi, ipertensione portale ed carcinoma epatico primitivo. Il trattamento di prima linea dell'epatite cronica HBV+ rimane l'interferone (anche se questa indicazione negli Stati Uniti comincia ad essere messa in discussione); tuttavia oltre il 50% dei pazienti che si presentano per la prima volta all'osservazione medica sono portatori di condizioni già molto avanzate in termini di fibrosi Ishak oltre 4 di staging o Metavir 3-4): in questi pazienti, l'uso dell'interferone spesso trova difficoltà (a causa di una consensuale piastrinopenia) mentre l'indicazione all'inibizione della replicazione virale è ulteriormente rafforzata, poiché la storia naturale di queste condizioni è spesso accelerata verso un progressiva insufficienza d'organo. L'inibizione della replicazione virale diventa tassativa nell'ottica di un possibile trapianto di fegato.

**A. Pietrangelo:** "[...] la possibilità di utilizzo di nuovi farmaci antivirali permette una migliore strategia terapeutica".

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
- **Posologia:** la dose raccomandata è di /die
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 24/04/2007, rilasciata in Italia 26/10/2007
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

J05AF05	Lamivudina	os	Zeffix 100 mg cpr	Trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con malattia epatica compensata e scompensata.
J05AF05	Lamivudina	os	Zeffix 240 ml sol	
J05AF08	Adefovir dipivoxil	os	Hepsera 10 mg cpr	Trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con: epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, ed epatopatia scompensata
J05AF10	Entecavir	os	Baraclude 0,5 mg cpr riv	Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva
J05AF10	Entecavir	os	Baraclude 1 mg cpr riv	
L03AB04	Interferon alfa 2a	sc im	Roferon-A 3 mui/0,5 ml fl	Leucemia a cellule capellute. Pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi asintomatico progressivo
L03AB04	Interferon alfa 2a	sc im	Roferon-A 6 mui/0,5 ml fl	Leucemia mieloide cronica Philadelphia positiva in fase cronica. Linfoma cutaneo a cellule T. Pazienti adulti affetti da <b>epatite cronica B</b> comprovata istologicamente, con marcatori sierici di replicazione virale, cioè pazienti che risultino positivi per HBV-DNA o HBeAg.
L03AB04	Interferon alfa 2a	sc im	Roferon-A 9 mui/0,5 ml fl	Pazienti adulti con epatite cronica C comprovata istologicamente, positivi per gli anticorpi anti-HCV o per HCV-RNA e con elevati livelli sierici di alanina amino transferasi (ALT) senza scompenso epatico. Linfoma non Hodgkin follicolare. Carcinoma renale avanzato. Melanoma maligno di stadio II secondo la classificazione AJCC che risulta libero da malattia dopo resezione chirurgica.
L03AB05	Interferon alfa 2b	sc im	Intron-A 10 mui fl	<b>Epatiche Cronica B:</b> Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi. Epatiche Cronica C
L03AB05	Interferon alfa 2b	sc im	Intron-A 18 mui flac multid	

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

L03AB05	Interferon alfa 2b	sc im	Intron-A 25 mui flac multid	Leucemia a Cellule Capellute Leucemia Mieloide Cronica Mieloma Multiplo Linfoma Follicolare Tumore Carcinoide Melanoma Maligno
---------	--------------------	----------	--------------------------------	---

Dal verbale della Commissione Regionale del Farmaco:

[...] *Telbivudina può essere inserita nel prontuario terapeutico regionale, in alternativa ad adefovir ed entecavir, per il trattamento dei pazienti naive HBeAg negativi con viremia <2.000.000 copie/ml, con l'indicazione al controllo dei livelli di HBV-DNA a 24 settimane dall'inizio e proseguimento del trattamento solo in caso di completa soppressione della viremia. [...] solo in caso di intolleranza ad entecavir ed adefovir, telbivudina può essere presa in considerazione per l'utilizzo nei pazienti naive HBeAg positivi o comunque con livelli di HBV-DNA >2.000.000 copie/mL.*

Data la complessità dell'argomento e le continue richieste di inserimento di nuovi farmaci per l'epatite B nel PTP di Modena, la CPD decide di **SOSPENDERE** la valutazione della richiesta di inserimento di telbivudina e di chiedere alle Direzioni Sanitarie di entrambe le Aziende di attivare un gruppo di lavoro specifico che abbia il compito di valutare i nuovi farmaci e di assegnarne il ruolo in terapia nell'ambito di protocolli di trattamento condivisi da tutti i clinici.

**8. Zonisamide** (ZONEGRAN<sup>®</sup> 25, 50, 100 mg cps; N03AX15; Eisai GB) **no PTR. PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Richiesta inviata da dott. G.Greco, Neurologia, Ospedale di Carpi, AUSL di Modena (PG 60946 del 31/07/2008)

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

[...] *alta percentuale di responders in Epilessie a prognosi difficile (farmacoresistenti). Modeste interazioni con altri farmaci anti-epilettici e non. Alta percentuale di risposta (considerata la severità delle epilessie a cui si indirizza). Non inibisce isoenzimi P-450. Possibile una mono o bi-somministrazione.*

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica registrata:** come terapia aggiuntiva nel trattamento di pazienti adulti con crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria.
- **Rimborsabilità:** classe A
- **Posologia:** la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 50 mg, suddivisa in due somministrazioni. Dopo una settimana è possibile aumentare la dose fino a 100 mg al giorno e successivamente la dose può essere aumentata a intervalli settimanali, con incrementi fino a 100 mg.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 10/03/2005, rilasciata in Italia il 05/10/2006.
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci classificati come antiepilettici:

N03AA02	Fenobarbitale	os	Gardenale 100 mg cpr	A
N03AA02	Fenobarbitale	os	Luminale 15 mg cpr	A
N03AA02	Fenobarbitale sodico	im ev	Fenobarbitale sodico 100 mg fl	C
N03AA03	Primidone	os	Mysoline 250 mg cpr	A
N03AB02	Fenitoina sodica	os	Dintoina 100 mg cpr	A
N03AB02	Fenitoina sodica	im ev	Aurantin 250 mg/5 ml fl	H
N03AD01	Etosuccimide	os	Zarontin 200 ml scir	A
N03AE01	Clonazepam	os	Rivotril 2 mg cpr	A
N03AE01	Clonazepam	os	Rivotril 2,5 mg/ml 10 ml gtt	A
N03AF01	Carbamazepina	os	Tegretol 200 mg cpr	A
N03AF01	Carbamazepina	os	Tegretol 400 mg cpr	A
N03AF01	Carbamazepina	os	Tegretol 200 mg cpr RM	A
N03AF01	Carbamazepina	os	Tegretol 400 mg cpr RM	A
N03AF01	Carbamazepina	os	Tegretol bb 2% 250 ml scir	A
N03AF02	Oxcarbazepina	os	Tolep 300 mg cpr div	A

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

N03AF02	Oxcarbazepina	os	Tolep 600 mg cpr div	A
N03AG01	Acido valproico sale sodico	os	Depakin 200 mg/ml 40 ml gtt	A
N03AG01	Acido valproico sale sodico	os	Depakin 200 mg cpr gastr	A
N03AG01	Acido valproico sale sodico	ev	Depakin 400 mg/4 ml fl	H
N03AG01	Acido valproico sale sodico	os	Depakin 500 mg cpr gastr	A
N03AG01	A.Valproico/Sodio Valproato	os	Depakin Chrono 300 mg cpr RP	A
N03AG01	A.Valproico/Sodio Valproato	os	Depakin chrono 500 mg cpr RP	A
N03AG04	Vigabatrina	os	Sabril 500 mg cpr riv	A
N03AX09	Lamotrigina	os	Lamictal 25 mg cpr disp	A
N03AX09	Lamotrigina	os	Lamictal 50 mg cpr disp	A
N03AX09	Lamotrigina	os	Lamictal 100 mg cpr disp	A
N03AX09	Lamotrigina	os	Lamictal 200 mg cpr disp	A
N03AX10	Felbamato	os	Taloxa 400 mg cpr	A
N03AX10	Felbamato	os	Taloxa 600 mg cpr	A
N03AX10	Felbamato	os	Taloxa 230 ml sosp	A
N03AX11	Topiramato	os	Topamax 25 mg cps	A
N03AX11	Topiramato	os	Topamax 50 mg cpr riv	A
N03AX11	Topiramato	os	Topamax 100 mg cpr riv	A
N03AX11	Topiramato	os	Topamax 200 mg cpr riv	A
N03AX12	Gabapentina	os	Gabapentin Teva 100 mg cps	A
N03AX12	Gabapentina	os	Gabapentin Teva 300 mg cps	A
N03AX12	Gabapentina	os	Gabapentin Teva 400 mg cps	A

- In PTR zonisamide NON è presente.
- **Costi:**
  - Zonegram 100 mg 56 cps 85,46 euro
  - Zonegram 50 mg 28 cps 22,08 euro
  - Zonegram 25 mg 14 cps 5,54 euro

#### Analisi delle evidenze disponibili

La zonisamide è un derivato benzisossazolico. È un farmaco antiepilettico con debole attività sull'anidraasi carbonica *in vitro*.<sup>1</sup>

La zonisamide è stata valutata come terapia aggiuntiva esclusivamente contro placebo in 4 studi randomizzati controllati con disegno abbastanza simile, della durata massima di 24 settimane, condotti su un totale di 850 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria, già in trattamento con un anticonvulsivante (per lo più carbamazepina). I risultati di questi 4 studi sono stati complessivamente valutati da una revisione sistematica Cochrane.<sup>2</sup>

Rispetto al placebo, le dosi tra 300 e 500 mg/die si sono dimostrate più efficaci nel ridurre del 50% la frequenza degli attacchi (RR 2,44, IC95%: 1,81-3,30). Due RCT hanno evidenziato come per zonisamide esista una relazione dose-risposta. Per quel che riguarda la compliance alla terapia, zonisamide ai dosaggi di 300 e 500 mg/die è significativamente associato un maggior abbandono rispetto al placebo (RR 1,64, IC: 1,20-2,26). Sono inoltre risultati significativamente associati alla terapia aggiuntiva con zonisamide i seguenti effetti avversi: atassia (RR4,50, IC99%: 1,05-19,22), vertigine 1,77 (IC99%: 1,00-3,12), sonnolenza 1,96 (IC99% 1,12-3,44), agitazione 2,37 (IC99% 1,00-5,64) e anoressia 3,00 (IC99% 1,31-6,88).

Sulla base dei dati attualmente disponibili in letteratura, la CPF ritiene che sia difficile definire in modo chiaro il profilo di efficacia di questo farmaco poiché il beneficio clinico che si ottiene con la terapia add-on è piuttosto modesto. Inoltre, mancano studi di confronto diretto con altri farmaci antiepilettici utilizzati in terapia aggiuntiva e gli studi disponibili hanno una durata molto limitata. Pertanto definire il ruolo in terapia di zonisamide risulta al momento difficoltoso.

Sulla base delle precedenti considerazioni e del fatto che zonisamide non è presente in Prontuario Terapeutico Regionale, la CPF di Modena decide di non inoltrare alla CRF richiesta di inserimento in PTR.

#### Bibliografia

1. Zonisamide. Informazioni sui Farmaci - Anno 2006 - Numero 6
2. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416. DOI: 10.1002/14651858.CD001416.pub2.

## II. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- ✓ Richiesta di utilizzo di **adalimumab** (HUMIRA®)  
Richiesta inviata da dott. A. Conti, Dermatologia, Azienda Osp-Universitaria di Modena, (PG 77363 del

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

08/10/2008), per l'utilizzo di **adalimumab** per il proseguimento di terapia per tre pazienti per il trattamento della psoriasi cronica a placche (secondo l'estensione di indicazione, da G.U.n.141 del 18/06/2008, per la quale la CPF di Modena è in attesa del recepimento da parte della CRF come da delibera n. 1540/2006).

**PARERE FAVOREVOLE** (rilasciato dalla Segreteria Scientifica con procedura a carattere d'urgenza il 16/10/2008)  
Indicazione registrata (adalimumab):

il trattamento della psoriasi cronica a placche, di grado da moderato a severo, nei pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono risultati intolleranti ad altre terapie sistemiche, tra cui il trattamento a base di ciclosporina, metotressato o PUVA.

- ✓ Richiesta di utilizzo di **carmustina intratecale** (GLIADEL®)  
Richiesta inviata da dr.ssa M.Bacchelli, Farmacia Interna, Nuovo Ospedale S.Agostino-Estense, Azienda USL di Modena, (PG 80352 del 20/10/2008), per l'utilizzo di **carmustina intratecale** per il trattamento di un paziente affetto da recidiva di glioblastoma. **PARERE FAVOREVOLE**
- ✓ Richiesta di utilizzo off-label di interferone alfa-2b (INTRON A®) per un paziente affetto da vasculite retinica idiopatica **PARERE FAVOREVOLE** (rilasciato dalla Segreteria Scientifica con procedura a carattere d'urgenza il 16/10/2008)

### III. VARIE ED EVENTUALI

- ✓ Richiesta di inserimento in prontuario ospedaliero di **acido fusidico** (FUCITHALMIC®) **PARERE NON FAVOREVOLE**  
Richiesta inviata da dott. C.Chiossi, Pediatria, Ospedale di Sassuolo, (PG 58706/2007)  
La CPF (nella seduta del 24/09/2007), aveva **SOSPESO** la richiesta di inserimento di acido fusidico (FUCITHALMIC®) nel prontuario terapeutico di Modena, in attesa di richiedere un parere ai clinici del reparto di oculistica dell'Azienda USL e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, in merito alla possibilità di effettuare una scelta, tra i principi attivi già presenti –gentamicina e tobramicina- nell'eventualità di inserire l'acido fusidico e/o altri antibiotici.  
Alla luce di quanto discusso con i clinici oculisti, referenti per le rispettive Aziende, non è stata ravvisata la necessità di inserire l'acido fusidico nel prontuario ospedaliero di Modena.  
Pertanto, la CPF recepisce tale posizione esprimendo **PARERE NON FAVOREVOLE** all'inserimento della specialità a base di acido fusidico.
- ✓ Richiesta di autorizzazione uso off-label di **tossina botulinica** (BOTOX®)  
Richiesta inviata da dott. P.Vacondio, Percorso provinciale SLA, Distretto di Modena (PG 79039 del 14/10/2008). **RINVIATA ALLA PROSSIMA RIUNIONE**  
*[...] si richiede di autorizzare l'uso del BOTOX per il trattamento della scialorrea nella SLA.*  
Indicazione registrata (tossina botulinica):  
del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali associate;  
della distonia cervicale (torcicollo spasmodico);  
della 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;
  - 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.
- ✓ Gruppo di lavoro farmaci diabetologici (sulla base del progetto regionale)
- ✓ Proposta di revisione dei farmaci sottoposti a monitoraggio e/o RMP (ad es. antibiotici recentemente inseriti in PTP)

Cordiali saluti,

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