

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 1 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 1 luglio 2008

Presenti (11/29): C.Andreoli, I.Bonacini, M.Bondi, N.Carulli, G.Cioni, M.DeRosa, R.Esposito, L.Iughetti, G.Longo, S.Maltoni, G.Pinelli

Assenti giustificati (16/29): A.Bertolini, N.Borelli, R.DiLorenzo, M.Grandi, E.Longinotti, G.Luppi, N.Magrini, A.M.Marata, M.Marazzi, P.Nichelli, M.Pantaleoni, S.Ricci, L.Richeldi, R.Rossi, S.Santachiara, A.Tassi

Assenti non giustificati (2/29): G.Benedetto, 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 27/05/2008. Il verbale della riunione del 27/05/2008 è stato approvato all'unanimità.

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO (riportate in ordine alfabetico per principio attivo)

- ✓ **Acido gadoxetico** – Radiologia I, AOsp Modena
- ✓ **Ibritumomab** - (PT RER) DALLA CPF DEL 27.05.08 – Ematologia, AOsp Modena
- ✓ **Lenalidomide** – (PT RER) VALUTATO DA CRF NELLA SEDUTA DEL 13/06/2008 – Ematologia, AOsp Modena
- ✓ **Sufentanil** - (PT RER) DALLA CPF DEL 27.05.08 – Anestesia e Rianimazione 1, AOsp Modena
- ✓ **Ziconotide** – (PT RER) DALLA CPF DEL 27.05.08 – Centro di Terapia Antalgica e Cure Palliative, Ospedale di Castelfranco, Azienda USL di Modena

- ✓ **VITALIPID e SOLUVIT** – (PT RER) – Neonatologia, AOsp Modena
- ✓ **Lattulosio** – (PT RER) DALLA CPF DEL 27.05.08 – Reparti Medicina 1 e 2, Gastroenterologia, Centro Trapianti, AOsp Modena
- ✓ **ATRIPLA** – (PT RER) VALUTATO DA CRF NELLA SEDUTA DEL 13/06/2008 - Mal. Infettive, AOsp Modena
- ✓ **Maraviroc** – (PT RER) VALUTATO DA CRF NELLA SEDUTA DEL 13/06/2008 – Mal. Infettive, AOsp Modena
- ✓ **Raltegravir** – (PT RER) VALUTATO DA CRF NELLA SEDUTA DEL 13/06/2008 – Mal. Infettive, AOsp Modena

- ✓ **Telmisartan** – (PT RER) – Cardiologia, Ospedale di Carpi, Azienda USL di Modena

B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

C. VARIE ED EVENTUALI

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

- ✓ **Acido zoledronico** per il trattamento del morbo di Paget: l'acido zoledronico è presente in PTP come specialità Zometa® che tuttavia non possiede l'indicazione registrata per il trattamento del morbo di Paget che è invece l'unica indicazione registrata della specialità Aclasta®; la CPF aveva dato parere favorevole all'acquisto di alcune confezioni di Aclasta (richieste dal dott. Bernini) per il trattamento del morbo di Paget in attesa che la CRF esaminasse la richiesta di inserimento in PTR di acido neridronico (anch'esso autorizzato per il trattamento del morbo di Paget). Poiché tuttavia il parere della CRF tarda ad arrivare, la CPF dovrebbe decidere se inserire Aclasta in PTP per l'impiego nel morbo di Paget.

La CPF ritiene opportuno **attendere** le decisioni da parte della CRF che ha in previsione di inserire all'odg della prima seduta utile la valutazione dell'estensione di indicazione di acido zoledronico per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne unitamente all'inserimento del principio attivo per il trattamento del morbo di Paget. Non appena sarà disponibile il parere, la segreteria provvederà a riceverlo (se favorevole) all'interno del PT di Modena.

- ✓ Inserimento della specialità Nureflex® -bambini 100mg/5 ml sosp orale- a base di **ibuprofene**: è stato richiesto l'inserimento della formulazione pediatrica di un principio attivo già presente in PTP (come Brufen® buste).

La CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento della specialità medicinale richiesta sotto forma di sciroppo, essendo già presente in PT di Modena sia come principio attivo che come via di somministrazione.

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste riportate in ordine alfabetico per principio attivo:

1. **Acido gadoxetico** (PRIMOVIST® 0,25 mmol/ml, soluz iniett; V08CA10; Bayer)
Richiesta inviata da dott. M.De Santis, Radiologia I, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 37293 del 09/05/2008) **PARERE IN SOSPESO**

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
V08CA02	Acido Gadoterico	ev	Dotarem 0,05 mmol/ml 20 ml fl	H
V08CA08	Acido Gadobenico	ev	Multihance 10 ml fl	H
V08CA08	Acido Gadobenico	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
V08CB03	Ferucarbotran	ev	Resovist iniett 1,4 ml sir	C

- 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.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

In letteratura è disponibile uno studio (Hammerstingl et al 2008) prospettico, multicentrico, open-label (solo per l'assegnazione del trattamento) in cui è stata valutata l'efficacia diagnostica della risonanza magnetica (MRI) con acido gadoxetico come agente di contrasto verso la tomografia computerizzata (TC) in 162 pazienti per il rilevamento di lesioni epatiche focali.

Lo studio stabilisce un 5% come livello di significatività nella differenza tra i risultati ottenuti nella rilevazione delle lesioni incluso il numero, dimensioni e localizzazione delle lesioni epatiche.

I principali risultati documentano una sensibilità del 77,1% vs 87,42% (TC vs MRI con acido gadoxetico, rispettivamente) statisticamente significativa (10,44%; 95% CI:4,88-16,0). Inoltre, dalla lettura e valutazione in cieco delle immagini (provenienti da entrambe le tecniche di indagine) sono state rilevate più lesioni dalla MRI con acido gadoxetico rispetto alla TC: tuttavia questo dato non raggiunge la significatività statistica.

Pertanto alla luce della sopraccitata bibliografia, non essendo al momento disponibili studi di confronto diretto tra mezzi di contrasto ed essendo presenti nel PTP di Modena altri principi attivi come l'acido gadoterico e l'acido gadobenico, la CPF ritiene di **SOSPENDERE** il parere relativamente all'inserimento in PTP di acido gadoxetico e prega il clinico richiedente di fornire ulteriori motivazioni a supporto della Sua richiesta in particolare in rapporto ai mezzi di contrasto attualmente disponibili in PTP (ambiti di utilizzo, pazienti candidabili).

2. **ATRIPLA**[®] (efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil - 600mg/200mg/245mg, cpr riv; J05AR06, Bristol-Myers Squibb)
Richiesta inviata da prof. R.Esposito, Mal.Infettive, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 44909 del 4/06/2008) **PARERE FAVOREVOLE**

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

[...]L'avvento della HAART (Highly active antiretroviral therapy) ha decisamente cambiato il corso dell'infezione e conseguentemente la qualità della vita del paziente: il successo del trattamento e, quindi, la prevenzione della resistenza ai farmaci utilizzati, nel corso degli ultimi anni ha assunto un ruolo sempre più determinante.

Un'aderenza non ottimale al regime antiretrovirale rappresenta, probabilmente, il fattore più importante che contribuisce al fallimento della terapia e allo sviluppo della resistenza virale.

Fra gli ostacoli più difficili da superare per aderire con completezza ai regimi HAART con efficacia confrontabile, attualmente possiamo elencare il cosiddetto "pill burden" (inteso come numero di compresse da assumere ogni giorno), la frequenza di dosaggio e la sicurezza della terapia stessa.

D'altra parte, se pensiamo ai pazienti che devono assumere numerose compresse in diversi momenti dell'intera giornata non si può negare che l'aderenza a queste terapie diventa inevitabilmente un problema serio, in particolar modo per i pazienti con malattie mentali e/o problemi sociali.

ATRIPLA è la prima e unica terapia ARV formulata in un'unica compressa da somministrare una volta al giorno, permettendo comunque un'efficace, duraturo e ben tollerato controllo della patologia.

Questa nuova opzione terapeutica rappresenta la soluzione ottimale alle problematiche di adesione.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti con soppressione virologica a livelli di HIV-1 RNA <50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale di combinazione in corso. I pazienti non devono aver manifestato fallimenti virologici con qualsiasi terapia antiretrovirale precedente e prima dell'inizio del primo regime antiretrovirale non devono essere stati portatori di ceppi virali con mutazioni conferenti resistenza significativa ad uno qualsiasi dei tre componenti.
Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati.
Non sono disponibili dati che supportino l'uso di Atripla in combinazione con altri antiretrovirali.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Posologia:** una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 13/12/2007, rilasciata in Italia 19/05/2008
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

J05AE	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra cps molli	In associazione con altri agenti antiretrovirali, per il trattamento di adulti e bambini di età >2 anni con infezione HIV-1
J05AE	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra 60 ml fl	

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

J05AE01	Saquinavir	Invirase 200 mg cps rig	Trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1
J05AE01	Saquinavir	Fortovase 200 mg cps	
J05AE02	Indinavir	Crixivan 200 mg cps	Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di 4 anni di età od oltre, con infezione da HIV-1 in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali
J05AE03	Ritonavir	Norvir 100 mg cps molli	In associazione con altri agenti antiretrovirali, per il trattamento di adulti e bambini di età >2 anni con infezione HIV-1
J05AE07	Fosamprenavir	Telzir 700 mg cpr	In associazione con una bassa dose di ritonavir è indicato nel trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 in combinazione con altri farmaci antiretrovirali
J05AE08	Atazanavir	Reyataz 150 mg cps	Trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, già sottoposti a trattamento antiretrovirale
J05AE09	Tipranavir	Aptivus 250 mg cps	In associazione a ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento antiretrovirale in combinazione dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente pluritrattati
J05AE10	Darunavir	Prezista 300 mg cpr	Somministrato in associazione a 1 dose di ritonavir da 100 mg è indicato per il trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV-1, in combinazione con altri antiretrovirali
J05AF01	Zidovudina	Retrovir 300 mg cpr	Terapia antiretrovirale in associazione per il trattamento di adulti e bambini affetti da HIV
J05AF01	Zidovudina	Retrovir 10 mg/ml 20 ml fl	Trattamento a breve delle gravi manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV in pazienti con AIDS che non siano in grado di assumere le formulazioni orali di retrovir
J05AF02	Didanosina	Videx 125 mg cps gastr	In combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti dal virus HIV
J05AF04	Stavudina	Zerit 15 mg cps	In combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti affetti dal virus HIV
J05AF05	Lamivudina	Epivir 150 mg cpr	Indicato come componente delle terapie di associazione antiretrovirale nel trattamento di adulti e bambini con infezione HIV
J05AF06	Abacavir	Ziagen 300 mg cpr riv	Terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV
J05AF07	Tenofovir disoproxil	Viread 245 mg cpr	In associazione con altre specialità medicinali antiretrovirali, in pazienti affetti da HIV-1 di età >18 anni
J05AF09	Emtricitabina	Emtriva 200 mg cps	Per il trattamento di adulti e bambini infetti da HIV-1 in combinazione con altri agenti antiretrovirali
J05AG01	Nevirapina	Viramune 200 mg cpr	Indicato come parte della terapia di associazione nel trattamento antivirale di pazienti da virus HIV-1 con immunodef avanzata o progressiva
J05AG03	Efavirenz	Sustiva 200 mg cps	In associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini dell'età di almeno tre anni infetti da HIV-1
J05AR01	Lamivudina/Zidovudina	Combivir 150/300 mg cpr	Nella terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento di adulti adolescenti di età >12 anni con infezione da HIV
J05AR04	Abacavir/Lamivudina/Zidovudina	Trizivir cpr riv	Trattamento di soggetti adulti con infezione da HIV
J05AX07	Enfuvirtide	Fuzeon 90 mg/ml fl	In associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1

3. **Ibritumomab** (ZEVALIN[®], 1,6 mg/ml kit per prep radiofarmaceutica ev; V10XX02; Bayer Schering) Richiesta inviata da dott. R.Marasca, Ematologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 23093 del 19/03/2008). **PARERE NON FAVOREVOLE**
Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:
[...]*In Italia non esistono al momento farmaci approvati per il trattamento del linfoma non Hodgkin follicolare a cellule B, CD20+, ricaduto o refrattario dopo rituximab.*
In genere i pazienti ricaduti ricevono un successivo trattamento mono o polichemioterapico con o senza rituximab, combinazioni di agenti alchilanti (ciclofosfamide o clorambucile) oppure analoghi delle purine (fludarabina)
Sfortunatamente, la malattia acquista chemioresistenza, e la frequenza delle risposte e la loro durata diminuiscono con il ripetersi dei trattamenti.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Il trapianto non è tuttavia sempre facilmente attuabile poiché nel caso di trapianto allogenico si presenta spesso la difficoltà di reperire il donatore compatibile, mentre il trapianto autologo non è consigliato negli anziani.

Sono questi i presupposti che permettono di prendere in considerazione l'utilizzo di 90Y Zevalin® che, in questa tipologia di pazienti, è risultato efficace sia nell'indurre una considerevole percentuale di risposte cliniche (pari a circa l'80%) sia nella durata delle risposte.

[...]Per porre i benefici clinici dello Zevalin nel contesto appropriato è importante evidenziare che questo gruppo di pazienti ha una malattia incurabile, è sintomatico, necessita di un trattamento e che finora nessun trattamento ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza

[...]Zevalin® radiomarcato con [90Y] per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin (LNH) follicolare a cellule B CD20+ ricaduti o refrattari a rituximab.

Il trattamento consiste in due somministrazioni endovenose di rituximab e di una somministrazione di Zevalin® radiomarcato con ittrio-90

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+ ricaduti o refrattari a rituximab.
- **Posologia:** deve essere manipolato e somministrato solamente da personale qualificato provvisto delle dovute autorizzazioni governative, e abilitato all'uso e alla manipolazione di radionuclidi in un contesto clinico. Deve essere usato dopo un pre-trattamento con rituximab.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- In PTP non è presente la categoria ATC V10 (radiof. terapeutici)
- In PTR il principio attivo ibritumomab è presente, pur essendo presente una discrepanza nella classificazione ATC: L01XC, mentre sul sito WHO e sulle banche dati viene riportato come V10XX02 (radiofarmaceutici terapeutici).
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 16/01/2004, rilasciata in Italia 13/06/2005
- farmaco sottoposto a monitoraggio intensivo, compilazione scheda AIFA online (<http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>)

Il principio attivo ibritumomab è stato valutato in tre studi.

Il primo studio è un trial multicentrico [1], randomizzato, controllato, in aperto in cui il trattamento con ibritumomab è stato confrontato con rituximab in monoterapia (375 mg/m² ev 1/die per 4 settimane) in 143 pazienti affetti da linfoma NHL follicolare, non follicolare a basso grado o trasformato, recidivato o refrattario a precedenti chemioterapie.

L'end-point primario di efficacia, la percentuale di risposta globale, ha dimostrato una superiorità a favore di ibritumomab vs rituximab (80% verso 56% rispettivamente, P=0,002), mentre nessuna significatività statistica è stata rilevata, fra i due bracci di trattamento, per i valori mediani relativi alla tempo di progressione di malattia (11,2 verso 10,1 mesi rispettivamente).

L'efficacia e la tollerabilità sono stati valutati anche in due studi [2,3], di fase II, non controllati, in aperto, a singolo braccio, su un totale di 84 pazienti con NHL follicolare che non avevano risposto ad una precedente terapia con rituximab, in cui la percentuale di risposta globale è stata rispettivamente del 70% e 83%, con un valore mediano di tempo di progressione di malattia di 6,8 e 9,4 mesi.

Alla luce delle sopraccitate evidenze e sulla base dei dati di efficacia, anche per lo sfavorevole rapporto costo/beneficio, la CPF decide di **NON APPROVARE** la richiesta di inserimento, nel prontuario terapeutico di Modena, di ibritumomab (ZEVALIN®).

Il farmaco potrà comunque essere richiesto per singolo paziente alla Commissione provinciale del Farmaco che attuerà la procedura d'urgenza (in caso di parere favorevole) per l'approvvigionamento dello stesso.

Bibliografia:

1. Witzig TE et al Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20(10):2453-63
2. Witzig TE et al Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20(15):3262-9
3. Wiseman GA et al Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 2002;99(12):4336-42

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

4. **Lattulosio** (LATTULAC EPS® 20% gran per soluz rettale 1000 ml, V03AB49; Sofar)

Richiesta inviata dai reparti di Medicina 1 e 2, Gastroenterologia, Centro Trapianti, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 33376 del 24/04/2008). **PARERE FAVOREVOLE**

Viene richiesto l'inserimento in PTP per le esigenze dei reparti [sopraccitati], in quanto trattamento d'elezione per la terapia dell'encefalopatia portosistemica e cirrosi epatica ed unico lattulosio EPS presente sul mercato nazionale in forma di granulato per soluzione rettale.

Il farmaco assicura una precisione di dosaggio, grazie alla concentrazione di lattulosio standardizzata al 20% ed una modalità di somministrazione igienica e maneggevole [...].

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** encefalopatia porto-sistemica, cirrosi epatica
- **Posologia:** da 1 a 3 cucchiari al giorno, in relazione alla gravità del caso e alla risposta terapeutica.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- In PTR è presente la categoria terapeutica degli antidoti (V03AB), all'interno della quale è lasciata la possibilità di scelta alle singole CPF.
- In PTP sulla base della **Equivalenza Lattulosio e Lattitolo:** considerata la loro sostanziale sovrapponibilità clinica, sono stati messi in gara in alternativa. Il lotto di gara è stato aggiudicato alla specialità medicinale risultata economicamente più conveniente ovvero a Portolac a base di lattitolo.
- In previsione della gara di acquisto farmaci 2008, è stato predisposto un lotto a parte per il lattulosio per via rettale.
- Costo lattulosio granulato per soluz. orale: ≤5 euro; costo lattulosio gran per soluz rettale: 16,31 euro (dati CODIFA)

Considerato che:

- nella precedente gara di acquisto, i principi attivi lattulosio e lattitolo considerata la loro sostanziale sovrapponibilità clinica, erano stati messi in gara in alternativa e il lotto di gara era stato aggiudicato alla specialità medicinale risultata economicamente più conveniente ovvero a Portolac a base di lattitolo (per via orale);
- il principio attivo lattulosio per somministrazione rettale è presente all'interno del prontuario terapeutico regionale;
- il lattulosio, ma non il lattitolo, è presente anche sotto forma di formulazione rettale con l'indicazione registrata "Encefalopatia porto-sistemica e cirrosi epatica";
- per la gara d'acquisto 2008 è stato predisposto un lotto specifico per questo impiego e questa formulazione,

la CPF **APPROVA** l'inserimento di lattulosio (LATTULAC® EPS 20% gran per soluz rettale 1000 ml) nel prontuario terapeutico di Modena.

5. **Lenalidomide** (REVLIMID®, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg cps, L04AX04; Celgene Europe Limited)

Richiesta inviata da dott. R.Marasca, Ematologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 23093 del 19/03/2008). **PARERE FAVOREVOLE**

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

[...] Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia rara che riguarda circa 4.000 nuovi pazienti l'anno in Italia. Le plasmacellule neoplastiche invadono il midollo osseo provocando la distruzione dell'osso circostante. Si tratta di una malattia aggressiva e molto invalidante, caratterizzata da fratture ossee multiple, dolore intenso, ipercalcemia, anemia anche grave, insufficienza renale, infezioni recidivanti, compromissione neurologica da compressione midollare. Nonostante i numerosi progressi terapeutici, la malattia rimane inguaribile, essendo al momento priva di soluzioni terapeutiche definitive efficaci e ben tollerate. La sopravvivenza stimata oscilla dai 29 ai 62 mesi, a seconda dello stadio ISS (International Staging System).

Lenalidomide ha un impatto importante sulla malattia, in confronto con i trattamenti attualmente disponibili, in termini di ritardo della progressione e di percentuali di risposte oggettive al trattamento. Il rischio di morte è significativamente diminuito. Circa il 90% dei pazienti ottengono una risposta maggiore o una stabilizzazione di malattia. Il 60% dei pazienti, benché già precedentemente trattati, ottiene una risposta almeno parziale; è inoltre importante sottolineare che il 15% dei pazienti ottiene una risposta completa. Lenalidomide, permette di ritardare la recidiva di malattia e di limitare la necessità di ricorrere a successivi, ulteriori trattamenti.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Lenalidomide e desametasone sono somministrati per os e richiedono una sola somministrazione al giorno, consentendo un regime assistenziale a bassa intensità di risorse, con evidenti vantaggi per il paziente e il sistema.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** in associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.
- **Posologia:** la terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo (MM).
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- In PTR il principio attivo lenalidomide NON è presente.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 14/06/2007, rilasciata in Italia 14/03/2008
- **Tabella costi terapie farmacologiche** (come allegato nella richiesta)

Revlimid è stato autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco con i seguenti prezzi massimi di cessione ospedaliera:

Dosaggi	Prezzo massimo di cessione ospedaliera		Prezzo massimo di cessione ospedaliera con sconto 2%	
	Confezione	Capsula	Confezione	Capsula
21 cps 5 mg	5.292 €	252 €	5.186,16 €	246,96 €
21 cps 10 mg	5.586 €	266 €	5.474,28 €	260,68 €
21 cps 15 mg	5.880 €	280 €	5.762,40 €	274,40 €
21 cps 25 mg	6.447 €	307 €	6.318,06 €	300,86 €

Viene riportato un confronto verso l'attuale terapia disponibile. Per omogeneità di confronto, è stato preso in considerazione un trattamento standard di 6 mesi per entrambi. Eventuali trattamenti di durata inferiore, riscontrabili nella pratica clinica, trovano giustificazione prevalentemente o in sospensioni dovute ad effetti collaterali, oppure ad inefficacia della terapia.

Prodotto	Confezione/dosaggio*	Costo/ciclo**	Costo Tratt. (6 mesi)	Costo Terapia (6 mesi)
Bortezomib	1.3 mg/m ² nei giorni 1,4,8,11 seguito da 10 giorni di sospensione (1ciclo=21 giorni)	€ 4.461,57	€ 35.692,55	€ 35.692,55
Lenalidomide***	5/10/15/25 mg - 21 cps (1 ciclo = 28 giorni)	€ 6.318,06	€ 31.590,00	€ 31.906,24
Desametasone	Dose iniziale (4 cicli): 40 mg/die per via orale, nei giorni 1-4, 9-12 e 17-20. Dosi successive (ciclo 5 e succ.): 40 mg/die, per via orale, nei giorni 1-4.	cicli 1-4 = € 111,84 cicli succ. = € 37,28	€ 316,24	
Talidomide (Talidex importazione dall'estero)	Talidex 100 mg, 30 cpr Talidex 50 mg, 30 cpr	1 cpr (100 mg)=€ 3,86 1 cpr (50 mg)= € 2,97		
Risparmio per il SSN				€ 3.786,31

* Il dosaggio è definito come in scheda tecnica;

** (secondo gli accordi negoziali) bortezomib e lenalidomide: i prezzi per confezione utilizzati non sono comprensivi degli sconti di legge come da Suppl. Ord. GU n. 156 del 7 luglio 2006 e GU n. 227 del 29 settembre 2006;

*** lenalidomide: i prezzi per confezione utilizzati comprendono già lo sconto aggiuntivo del 2% e il primo ciclo gratuito (al fine di ottimizzare l'accesso al farmaco per i pazienti che ne possono beneficiare, processo comunemente denominato risk sharing, il primo ciclo di terapia con lenalidomide verrà fornito gratuitamente a tutti i pazienti regolarmente arruolati nel registro oncologico).

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Relazione sugli studi disponibili

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide sono state valutate in due studi (MM-010¹, MM-009²), di fase III, su oltre 700 pazienti con MM già sottoposti a precedenti terapie. I bracci di trattamento prevedevano la terapia con lenalidomide in combinazione con desametasone vs desametasone in monoterapia.

I due studi, con disegno e popolazione sovrapponibili, avevano come endpoint primario il Time To Progression (TTP) e tra gli endpoint secondari la sopravvivenza libera da progressione e la morte avvenuta per qualsiasi causa.

Relativamente all'endpoint primario di efficacia (TTP), rispetto al valore di 20,1 settimane riportato nel braccio di confronto con solo desametasone ad alte dosi (considerato standard di cura per i pazienti con malattia recidivante o refrattaria), si è registrato un miglioramento statisticamente significativo (48,3 settimane, $P < 0,001$) nel braccio di trattamento con terapia combinata lenalidomide/desametasone.

I dati sulla sopravvivenza hanno raggiunto la significatività statistica per l'associazione lenalidomide/desametasone vs placebo/desametasone (37 decessi -20,9% vs 62 decessi -35,2%, rispettivamente).

La criticità maggiore che viene riscontrata è l'assenza, al momento attuale, di studi in cui la lenalidomide viene testata su pazienti risultati resistenti a talidomide (attuale gold standard di terapia del mieloma multiplo).

Pertanto alla luce della sopraccitata letteratura, considerato che:

- il gold standard attuale per il trattamento farmacologico del mieloma multiplo recidivante è costituito dall'associazione talidomide e desametasone³;
- al momento non sono disponibili studi di confronto fra lenalidomide e talidomide

la CPF **APPROVA** la richiesta di inserimento nel prontuario terapeutico di Modena di lenalidomide (REVLIMID[®]) esclusivamente in pazienti con mieloma multiplo refrattari al trattamento con talidomide (inteso come mancata risposta dopo almeno un mese di terapia alla massima dose tollerata, fino a 600 mg/die) oppure in pazienti con mieloma multiplo in cui il trattamento con talidomide sia controindicato e che non abbiano risposto a precedenti terapie.

Bibliografia:

1. Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma, N Engl J Med Nov 2007;357; 21:2123-2132
2. Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America, N Engl J Med Nov 2007;357; 21:2133-2142
3. Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 May;19 Suppl 2:ii55-7.

6. **Maraviroc** (CESENTRI[®] 150 mg, 300 mg cpr riv, J05AX09; Pfizer)

Richiesta inviata da prof. R. Esposito, Mal. Infettive, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 36441 del 07/05/2008) **PARERE FAVOREVOLE**

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

[...] Maraviroc è il primo, e finora l'unico, farmaco antiretrovirale appartenente a una nuova classe: gli antagonisti del recettore del CCR5.

A causa della combinazione di livelli estremamente alti di produzione di virus, di alta frequenza di mutazioni, dell'aumento della resistenza, i farmaci anti-HIV diventano meno efficaci nel tempo. Quindi sono necessari preparati dotati di maggiore potenza per combattere il virus e con un'alta barriera genetica per prevenire lo sviluppo di resistenze di grado elevato.

Maraviroc si presenta come un farmaco innovativo, classificabile, secondo i criteri stabiliti dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA per l'attribuzione del grado di innovatività terapeutica dei nuovi farmaci, come un'innovazione terapeutica importante per una patologia grave, destinato al trattamento di malattie in cui sottogruppi di pazienti sono resistenti o non responsivi alle terapie di prima linea, e che porta benefici clinici maggiori su end-points surrogati validati.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CCR-5-tropico.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- **Posologia:** la dose raccomandata, negli adulti è 150 mg, 300 mg o 600 mg due volte al giorno in base alle interazioni con le terapie antiretrovirali concomitanti e con altri medicinali.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 18/09/2007, rilasciata in Italia 11/03/2008
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile (vedi schema di ATRIPLA)

La CPF **APPROVA** l'inserimento di maraviroc, recependo le conclusioni della Commissione Regionale del Farmaco, nella stretta osservanza delle **indicazioni registrate**, con particolare attenzione ai pazienti HIV-1 R5 tropico positivi:

[...] in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CCR-5-tropico.

7. **Raltegravir** (ISENTRESS® 400 mg cpr riv, J05AX08; Merck Scharp&Dohme)
Richiesta inviata da prof. R.Esposito, Mal.Infettive, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 41502 del 22/05/2008) **PARERE FAVOREVOLE**

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

[...]L'incidenza della combinazione di differenti classi di antiretrovirali nelle terapie antiretrovirali altamente attive (HAART) su morbosità e letalità dei pazienti con infezione da HIV è stata drammatica. HIV/AIDS sta diventando sempre più una malattia cronica gestibile.

ISENTRESS è il primo di una nuova classe di farmaci antiretrovirali denominati inibitori dell'integrasi, di conseguenza è attivo verso virus multiresistenti e, inoltre, non presenta resistenze crociate. Questo consente di trattare efficacemente pazienti con limitate o nulle opzioni terapeutiche a causa dello sviluppo di resistenze multiple. Attualmente non vi sono altri farmaci disponibili in commercio che abbiano come target l'integrasi di HIV.

ISENTRESS fornisce significativi benefici terapeutici non raggiungibili con le attuali opzioni di trattamento, comprese le più recenti. ISENTRESS ha dimostrato una maggiore rapidità d'azione rispetto alle terapie standard; inoltre, negli studi clinici ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità con una incidenza di eventi avversi simile a quella del braccio con placebo. ISENTRESS non richiede l'ottimizzazione del dosaggio con l'associazione di ritonavir e di conseguenza non è associato a gravi complicanze gastrointestinali e metaboliche legate al ritonavir anche a basso dosaggio. ISENTRESS, infine, non influenza il profilo lipidico.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) nei pazienti adulti già trattati con evidenza di replicazione del virus da HIV-1 nonostante la terapia antiretrovirale in corso.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Posologia:** la dose raccomandata, è di 400 mg per os, due volte al giorno
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura centralizzata EMEA il 18/09/2007, rilasciata in Italia 11/03/2008
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile (vedi schema di ATRIPLA)

8. **Sufentanil** (FENTATIENIL® 50 mc/ml soluz iniett, N01AH03; Angenerico, Angelini, Halmen Pharmac)
Richiesta inviata da dr.ssa A.M.Ghirardini, Anestesia e Rianimazione 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 7336 del 28/01/2008). **PARERE NON FAVOREVOLE**

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

[...]si richiede il sufentanil al fine di usarlo per via perimidollare nel controllo del dolore in travaglio di parto e nel periodo post-operatorio.

L'uso del sufentanil migliora e prolunga l'effetto dell'analgesia nel travaglio di parto (maggior potenza analgesica e liposolubilità), facendo diminuire la dose di anestetici locali usati, ha minori effetti sul neonato rispetto al fentanyl.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata:** induzione e mantenimento dell'anestesia generale. Neuroleptoanalgesia. Analgesia epidurale.
- **Posologia:** (somministrazione per via endovenosa)

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

il dosaggio deve essere determinato individualmente sulla base dell'età, del peso corporeo, delle condizioni generali del paziente, del tipo e della durata dell'intervento.

Uso come adiuvante analgesico: in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale, dosi di 0,5-5 µg/kg procurano analgesia profonda, riducendo la risposta simpatica alla stimolazione chirurgica e mantenendo stabilità cardiovascolare. La durata dell'attività è correlata alla dose. Una dose di 0,5 µg/kg ha una durata attesa di 50 minuti. Dosi supplementari di 10-25 µg devono essere adattate alle esigenze di ciascun paziente e al restante tempo previsto di durata dell'intervento.

Uso come agente anestetico: quando viene usato in dosi ≥ 8 µg/kg induce sonno e mantiene un livello profondo di analgesia correlato alla dose senza uso di anestetici aggiuntivi. Inoltre, vengono attenuate le risposte simpatiche ed ormonali allo stimolo chirurgico. Dosi supplementari di 25-50 µg sono generalmente sufficienti a mantenere stabilità cardiovascolare durante l'anestesia.

- In PTO di Modena, sono presenti i seguenti farmaci anestetici oppioidi:

N01AH01	Fentanile citrato	ev	Fentanyl Hameln 50 mcg/2 ml fl	H
N01AH06	Remifentanil	ev	Ultiva 1 mg fl	C

- In PTR il principio attivo sufentanil è presente.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio**: procedura mutuo riconoscimento rilasciata in Italia 01/12/95

Considerato che:

- in PTP sono già presenti farmaci ad impiego analogo nei confronti dei quali sufentanil non ha dimostrato una maggiore efficacia clinica,
- nel documento "Il controllo del dolore in travaglio di parto" pubblicato dalla Regione Emilia-Romagna il 10/12/2007, che riporta le linee guida delle Aziende Sanitarie per l'organizzazione della rete regionale di assistenza per il controllo del dolore in travaglio di parto, si afferma che "[il sufentanil] non sembra offrire vantaggi per la madre in termini di efficacia", la CPF **NON APPROVA** la richiesta di inserimento di sufentanil nel Prontuario Terapeutico di Modena.

9. **Telmisartan** (PRITOR[®], 20 mg, 40 mg, 80 mg cpr; Bayer)

Richiesta inviata da dott. S.Ricci, Cardiologia, Ospedale di Carpi, Azienda USL di Modena (PG 43170 del 28/05/2008). **PARERE NON FAVOREVOLE**

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

[...]In generale, osserviamo scarsi vantaggi nell'impiego di un farmaco rispetto ad un altro. Ma quando un ARB specifico come telmisartan, viene accuratamente valutato in uno studio di ampie dimensioni, con end-points di Mortalità e Morbilità Cardiovascolare, ci sentiamo più sicuri del dosaggio di quel farmaco per quell'applicazione. Nel 2000, lo studio HOPE aveva dimostrato una riduzione del rischio cardiovascolare di circa il 20% nei pazienti trattati con ramipril 10 mg rispetto a placebo. In pratica, risultava possibile prevenire un evento cardiovascolare grave su cinque in un gruppo di pazienti ad alto rischio. Ora lo stesso effetto può essere attribuito a telmisartan 80 mg.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata**: trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale
- **Posologia**: la dose generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo pressorio, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un massimo di 80 mg una volta al giorno.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio**: procedura centralizzata EMEA 11/12/1998, rilasciata in Italia 09/07/99
- In PTP sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica:
- **Equivalenza Antagonisti dell'Angiotensina II**: i principi attivi **valsartan, candesartan e losartan** sono stati valutati clinicamente equivalenti. Il lotto di gara è stato aggiudicato, per un quantitativo corrispondente almeno all'80% del fabbisogno complessivo, alla specialità medicinale economicamente più conveniente ovvero a Tareg a base di valsartan.

C09CA03	Valsartan	os	Tareg 40 mg cpr riv	A
C09CA03	Valsartan	os	Tareg 80 mg cps	A
C09CA03	Valsartan	os	Tareg 160 mg cpsr	A

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Per il restante 20% sono disponibili anche le specialità medicinali contenenti **candesartan e losartan** che possono essere **richiesti con RMP esclusivamente per i seguenti impieghi:**

- per la continuazione di terapie già in corso
- per le indicazioni esclusive non comprese nell'equivalenza

C09CA01	Losartan	os	Lortaan 50 mg cpr riv	A
C09CA06	Candesartan	os	Blopress 8 mg cpr	A
C09CA06	Candesartan	os	Blopress 16 mg cpr	A
C09CA04	Irbesartan	os	Aprovel cpr 75 mg	A
C09CA04	Irbesartan	os	Aprovel cpr 150 mg	A
C09CA04	Irbesartan	os	Aprovel cpr 300 mg	A

RMP irbesartan: da utilizzare limitatamente al trattamento della nefropatia diabetica, in particolare in pazienti diabetici ipertesi con valori di creatinina nella norma. Si tratta pertanto di un impiego molto limitato e specifico e la quantità di farmaco prevista in gara non supera il 5% del fabbisogno complessivo.

- In PTR il principio attivo telmisartan è presente.
- Nella richiesta precedente (della prof.ssa Modena, del 29/01/2008), la CPF aveva espresso il parere di sospensione alla valutazione, alla luce delle nuove gare in equivalenza della categoria degli antagonisti dell'angiotensina II, prevista per il 2008.

La CPF **NON APPROVA** l'inserimento del farmaco, in attesa delle decisioni del gruppo di lavoro cardiovascolare per le nuove gare in equivalenza della categoria degli antagonisti dell'angiotensina II.

- 10. VITALIPID® e SOLUVIT®** (multivitaminico contenente miscela di vitamine liposolubili e idrosolubili, rispettivamente; soluz per ev, B05XC; Fresenius Kabi Italia) **PARERE FAVOREVOLE**
Richiesta inviata da dott. C.Gallo, Neonatologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 42002 del 26/05/2008)

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

[...]Il pretermine, soprattutto il VLBW (peso alla nascita <1500 g) necessita spesso per periodi prolungati, di nutrizione parenterale totale o parziale a causa della fisiologica incapacità a tollerare un adeguato apporto nutrizionale per via enterale. Durante tale periodo necessita anche di supplementazione vitaminica completa e bilanciata almeno fino alla sostituzione con la somministrazione di vitamine per os.

Attualmente si esegue la supplementazione vitaminica parenterale con un unico prodotto: CERNEVIT alla dose di 0,5-1 ml/Kg/die. (dalle istruzioni legate al farmaco: "Cernevite è un'associazione equilibrata di tutte le vitamine idrosolubili e liposolubili, necessarie per il metabolismo dell'adulto e del bambino di oltre 11 anni di età, ad eccezione della vitamina K").

[...]dividere la somministrazione di vitamine in liposolubili e idrosolubili, piuttosto che l'uso di un unico prodotto, consente di raggiungere apporti nutrizionali molto più vicini a quelli attualmente consigliati nelle linee guida della nutrizione del pretermine.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica registrata (VITALIPID):** indicato in corso di nutrizione parenterale, in pazienti che necessitano di un apporto esogeno delle vitamine liposolubili A, D 2 , E, K 1 . In particolare Vitalipid Adulti è adatto per adulti e bambini di età pari o superiore ad 11 anni, mentre Vitalipid Bambini è raccomandato per età inferiori.
- **Indicazione terapeutica registrata (SOLUVIT):** indicato in corso di nutrizione parenterale, in pazienti, adulti e bambini, come supplemento di vitamine idrosolubili.
- L'indicazione terapeutica proposta è sovrapponibile a quella registrata
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento rilasciata in Italia (per entrambi) 15/05/1995
- In PTP è presente CERNEVIT® iniett fl (complesso vitaminico - A11BA) la cui indicazione è la seguente:
Apporto di vitamine corrispondenti al fabbisogno giornaliero dell'adulto e del bambino di oltre 11 anni d'età, nelle situazioni che richiedono un supplemento di vitamine per via iniettabile quando l'apporto orale è controindicato, impossibile od insufficiente (denutrizione, malassorbimento digestivo, nutrizione parenterale).
- In PTR è presente l'ATC B05XC, indicato in generale come complesso vitaminico, per ev.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- 11. Ziconotide** (PRIALT® 100 mcg/ml soluz. per infusione uso intratecale; Eisai GB)
Richiesta inviata da dr.ssa M.Rocco, Centro di Terapia Antalgica e Cure Palliative, Azienda USL di Modena, Ospedale di Castelfranco Emilia (PG 65460/2007). **PARERE FAVOREVOLE**

La richiesta di inserimento era stata valutata nella seduta del 24/09/2007 con il seguente parere di sospensione:

[...]poiché la Commissione Regionale sul Farmaco (CRF) ne sta discutendo l'inserimento in Prontuario Regionale la CPF sospende l'analisi della Sua richiesta in attesa del parere della CRF.

Nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco (11/10/2007), il principio attivo ziconotide è stato inserito in PTR. E' presente anche una scheda regionale che riporta le seguenti conclusioni:

[...]in considerazione della particolarità della malattia a cui il farmaco si rivolge, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito in PTR con richiesta motivata personalizzata, limitatamente a pazienti che non rispondono alla terapia antalgica con morfina per via intratecale.

La CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in prontuario di ziconotide, richiedendo però che, sulla base delle indicazioni della CRF, sia compilata la richiesta motivata personalizzata e siano allegate le motivazioni che ne giustifichino l'impiego su pazienti non rispondenti alla terapia antalgica con morfina per via intratecale.

La CPF, inoltre richiede l'invio (entro il 31/12/2008), da parte del clinico, di una relazione dettagliata sui casi clinici fino a quel momento trattati.

B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

1. Sitaxentan (THELIN®, 100 mg cpr riv , C02KX03; Encysive-GB)

Richiesta inviata da prof. R.Rossi, Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitario di Modena (PG 42012 del 26/05/2008) **PARERE NON FAVOREVOLE**

[...]Presso l'ambulatorio dell'ipertensione polmonare del policlinico (ambulatori della cardiologia) sono attualmente seguiti tre pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare di grado severo che a nostro giudizio avrebbero bisogno di tale terapia. I pazienti avrebbero dimostrato una intolleranza per l'altro inibitore recettoriale dell'endotelina (Bosentan) attualmente in prontuario al policlinico: due pazienti hanno sviluppato un severo rialzo degli enzimi di fegato e una paziente un'anemia grave. Vista la già nota gravità della patologia di base ritenevamo opportuno avere a disposizione una terapia alternativa per questo genere di pazienti. Attualmente i pazienti sono in attesa di terapia.

Indicazione registrata: trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico. È stata dimostrata l'efficacia nei pazienti che presentano ipertensione polmonare primaria e ipertensione polmonare associata a patologie del tessuto connettivo.

Occorre precisare che la posizione delle principali Società Scientifiche che hanno promosso le linee guida (Medical Therapy for Pulmonary Arterial hypertension: Up-dated ACCP Evidence-based clinical Practice Guidelines Chest 2007,131,1917-1928, in allegato) esclude dalla indicazione al trattamento farmacologico tutte le condizioni di ipertensione polmonare non comprese in:

1. ipertensione polmonare primitiva
2. ipertensione polmonare associata a malattie del "connettivo"
3. ipertensione polmonare associata a cardiopatie congenite

Infatti nelle altre condizioni di ipertensione polmonare secondaria (cardiopatie non congenite, BPCO, malattia tromboembolica cronica, etc) non vi è documentazione di efficacia.

Una revisione sistematica Cochrane (2006) sul ruolo degli antagonisti dell'endotelina (bosentan e sitaxentan) nella ipertensione arteriosa polmonare (PAH) conclude per un miglioramento funzionale (non della sopravvivenza) più evidente nelle forme idiopatiche o primitive; inoltre non viene riportato nessun dato di studi condotti con associazioni degli antagonisti dell'endotelina tra loro o ad es con sildenafil.

Il sitaxentan (stessa classe farmacologica del bosentan) è stato valutato in due studi controllati vs placebo (BARST Am J Respir Crit Care Med 2004,169:441-447 e J Am Coll Cardiol 2005,46:2049-2056) su popolazioni di pazienti affetti da PAH di tipo misto (idiopatica, associata a malattie del connettivo e cardiopatia congenita), con grande prevalenza per la forma idiopatica, patologia per la quale è stata documentata l'efficacia nel miglioramento di classe funzionale.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Il documento della ACCP non fornisce alcuna indicazione all'utilizzo del sitaxentan in quanto i dati non sono così conclusivi come per il bosentan e soprattutto non vi è menzione alcuna sulla terapia in associazione (in letteratura si trovano solo piccole casistiche preliminari non conclusive).

Gli inibitori dell'endotelina sono stati studiati anche nel sottogruppo di PAH associata a malattie del connettivo ma prevalentemente come analisi post-hoc degli studi principali (Girgis Ann Rheum Dis 2007,66:1467-1472).

Una recente metanalisi (Avouac "Effects of oral treatment on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials" Ann Rheum Dis 2008,67:808-814) pone l'attenzione sull'utilizzo degli inibitori dell'endotelina e della fosfodiesterasi in questa condizione clinica in quanto i dati provengono da analisi di sottogruppi nell'ambito di studi di scarsa numerosità, tutti sponsorizzati dall'industria produttrice.

In conclusione non vi è evidenza dell'efficacia del sitaxentan nella PAH secondaria; in analogia al bosentan vi è evidenza nella PAH idiopatica anche se non così forte come per il bosentan (secondo anche quanto espresso dalla ACCP).

Pertanto, alla luce delle sopracitate considerazioni, la CPF **NON APPROVA** la richiesta di autorizzazione all'uso di sitaxentan nei tre casi clinici per cui è stato richiesto.

Il richiedente ha chiesto di ridiscutere i casi clinici e la decisione definitiva è stata presa il 30 settembre 2008 (vedi verbale del 30 settembre per maggiori dettagli).

2. Tenofovir (VIREAD[®], 245 mg cpr riv, J05AF07; Gilead-Sciences)

Richiesta inviata da dr.ssa R.M.Iemmolo, Centro Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 49129 del 18/06/2008) **PARERE FAVOREVOLE**

[...]Si richiede la fornitura del farmaco VIREAD, al momento già approvato dal Comitato EMEA per il trattamento della Epatite HBV correlata con resistenza virale ad altri antivirali nucleotidici e/o nucleosidici.

Indicazione registrata: è indicato, in associazione con altre specialità medicinali antiretrovirali, in pazienti infetti da HIV-1 di età superiore ai 18 anni.

La nuova estensione di indicazione (per il trattamento dell'epatite cronica B) è stata recepita da EMEA il 23/04/2008. Al momento risulta essere in attesa di approvazione da parte di AIFA.

[...]Hepatitis B infection: Viread is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults with compensated liver disease, with evidence of active viral replication, persistently elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels and histological evidence of active inflammation and/or fibrosis.

C. VARIE ED EVENTUALI

Notizie dalla CRF "In primo Piano":

-(21/12/06) accoglimento delle estensioni di indicazione di rituximab, per il **trattamento dell'artrite reumatoide**.

La CPF **ha accolto** l'estensione delle indicazioni di rituximab all'impiego nel trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo esclusivamente in pazienti adulti che hanno mostrato un'adeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate.

-(17/04/08) revisione della scheda di **deferasirox**, secondo la quale si vincola la prescrizione alla compilazione di una scheda di prescrizione.

Dal verbale del 13/06/2007 ai clinici richiedenti per il PT di Modena -prof. Torelli, prof. Pietrangelo:

*[...]Tuttavia poiché la CRF, nella seduta del 13 settembre 2007 ha espresso parere negativo all'inserimento di deferasirox nel PTR, essendo il PTR vincolante (sulla base della delibera n.1540/2006), la CPF di Modena recepisce tale decisione, **NON APPROVANDO** la richiesta di inserimento in prontuario ospedaliero di deferasirox.[...]*

-(17/04/08) revisione della scheda di **daptomicina**, secondo la quale il farmaco può essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni autorizzate e della posologia raccomandata. Sulla base delle considerazioni riportate e per il suo rapporto rischio-beneficio, l'impiego della daptomicina dovrebbe in ogni caso essere riservato esclusivamente alla terapia mirata di: -infezioni della cute e dei tessuti molli causate da Gram+

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

-endocardite infettiva del cuore destro da Staphylococcus aureus.

Per entrambe le indicazioni il farmaco dovrà essere impiegato in seconda scelta quando il trattamento standard sia risultato inadeguato.

Dal verbale del 29/10/2007 al clinico richiedente per il PT di Modena – prof. Esposito:

*[...]la CPF **APPROVA** la richiesta di inserimento di daptomicina (Cubicin®) nel prontuario terapeutico di Modena per l'utilizzo **esclusivamente** nella **terapia mirata** di infezioni della cute e dei tessuti molli causate da Gram+ in pazienti per i quali il trattamento standard è risultato inadeguato.*

Pertanto alla richiesta da inviare in farmacia dovrà essere allegato l'antibiogramma. Si sottolinea, inoltre, che l'analisi della sensibilità a daptomicina non rientra nelle procedure routinarie previste dai laboratori, pertanto occorre assicurarsi che il laboratorio sia in grado di eseguire il saggio.

-(13/06/08) accoglimento delle estensioni di indicazione di sorafenib, per il **trattamento dell'epatocarcinoma**, con il vincolo della prescrizione mediante monitoraggio AIFA. La CRF stabilisce che il farmaco è utilizzabile solo nei centri in cui sia disponibile la competenza integrata di epatologia, oncologia e radiologia interventistica. L'inserimento in PTR diventa operativo con la pubblicazione della determinazione AIFA di ammissione alla rimborsabilità della nuova indicazione (G.U.n.146 del 24/06/2008).

SORAFENIB: la CPF di Modena, in data 29/05/2007 aveva rilasciato parere favorevole all'inserimento in PT di sorafenib nella stretta osservanza delle indicazioni terapeutiche registrate (trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia).

La CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE**, in ottemperanza a quanto riportato dalla CRF:

[...] per l'indicazione al trattamento dell'epatocarcinoma, è previsto il vincolo della prescrizione mediante compilazione della scheda di monitoraggio AIFA. Il farmaco è richiedibile solo nei centri in cui sia disponibile la competenza integrata di epatologia, oncologia e radiologia interventistica.

Cordiali saluti,

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