

## Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

Modena, 28/01/2008

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

**Presenti (19/29):** C. Andreoli, G. Benedetto, A. Bertolini, N. Borelli, I. Bonacini, N. Carulli, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, R. Esposito, M. Grandi, L. Iughetti, G. Longo, G. Luppi, S. Maltoni, A.M. Marata, M. Marazzi, G. Pinelli, S. Ricci, A. Tassi

**Assenti giustificati (9/29):** M. Bondi, G. Cioni, E. Longinotti, N. Magrini, P. Nichelli, M. Pantaleoni, T. Pesì, L. Richeldi, S. Santachiara

**Assenti non giustificati (1/29)** R. Rossi

OGGETTO: **Verbale della riunione della Commissione Provinciale del farmaco di Modena** di martedì 27 novembre 2007.

La riunione, iniziata alle ore 15:15 si è tenuta presso l'Aula Malpighi dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno:

1. Approvazione del verbale del 29/10/2007. Il verbale viene approvato all'unanimità.
2. Proposta di calendario per le sedute dell'anno 2008 e variazione componenti segreteria scientifica (come stabilito nella seduta del 13 giugno u.s.). I nuovi componenti della Segreteria Scientifica saranno:  
I. Bonacini, N. Borelli, N. Carulli, G. Cioni, M. De Rosa, G. Longo, G. Luppi, N. Magrini, S. Maltoni, G. Pinelli, A. Tassi.
3. Presentazione dell'articolo "Aripiprazole: effectiveness and safety under naturalistic conditions" da parte della dr.ssa R. Di Lorenzo, Dipartimento Salute Mentale, AUSL di Modena (PG 55863 del 03/07/07).

### A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

- ✓ **Bivalirudina (PT RER)** - prof.ssa M.G.Modena, Cardiologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Fibrinogeno umano+trombina umana** – prof. U.Morandi, Chirurgia Toracica, prof. GP.Bianchi, Urologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Leuprorelina (PT RER)** – dott. M.Brausi, Urologia, Azienda USL di Modena
- ✓ **Palonosetron (PT RER)** – dott. S.Luminari, Oncologia ed Ematologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Pegaptanib** – prof. G.M.Cavallini, Oftalmologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Prednisolone** – prof. L.Presutti, Otorinolaringoiatria, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Rocuronio (PT RER)** – dott. A.Tacconelli, Anestesia e Rianimazione 2, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Ropivacaina (PT Modena)** – dott. Indrizzi, Anestesia e Rianimazione 2, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Zuclopentixolo (PT RER)** – dott. G.Neri, CSM, Azienda USL di Modena

### B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

### C. VARIE ED EVENTUALI

1/9

## Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

### A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. **Bivalirudina** (ANGIOX<sup>®</sup>, 250 mg fiale ev) **PARERE NON FAVOREVOLE**

Richiesta inviata da Dr. Fantini - Prof.ssa M.G. Modena, Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

*"[...] Richiede l'autorizzazione dell'impiego di tale prodotto nella indicazione attualmente autorizzata dall' EMEA, ossia "Anticoagulante negli interventi coronarici percutanei", segnatamente quale alternativa all'uso di inibitori della Glicoproteina 2b/3a (GPI) associati all' eparina non frazionata (UFH)."*

#### Note dalla Segreteria Scientifica:

- L'inserimento in PTP della bivalirudina era già stato richiesto dal dottor Fantini nel giugno del 2006 e la CPF, nella riunione del 27/06/06, ne aveva approvato l'inserimento con le seguenti limitazioni:

**"RMP bivalirudina:** uso destinato **esclusivamente** a pazienti che devono essere sottoposti ad angioplastica coronarica con:

- anamnesi positiva per reazione allergica ad eparina e/o GP IIb-IIIa
- precedenti episodi di trombocitopenia indotta da eparina e/o GP IIb-IIIa

La Sala di Emodinamica sarà dotata di una sola fiala di scorta. Una volta utilizzata questa, per l'approvvigionamento successivo, il clinico dovrà inoltrare una RMP in cui vengano specificate le condizioni cliniche del paziente già trattato e le motivazioni all'utilizzo di bivalirudina"

in considerazione del fatto che al momento era disponibile un solo studio di non-inferiorità (REPLACE-2) e che pertanto l'utilizzo del farmaco poteva verificarsi solo in situazioni molto particolari.

- Al 24/10/2007 la sala di emodinamica ha consumato 0 fiale. E' stata consegnata una fiala al reparto per emergenza (come concordato in seduta), e 9 fiale sono ancora in giacenza in Farmacia (primo e unico ordine di 10 fiale che è la confezione minima).

La richiesta del Dottor Fantini e della Prof.ssa Modena è supportata dai dati di un nuovo studio (ACUITY)<sup>1</sup> e dall'ultima edizione delle linee-guida Linee Guida promulgate dalla Società Europea di Cardiologia.<sup>2</sup>

#### Analisi delle evidenze disponibili

Lo studio ACUITY<sup>1</sup> è un RCT multicentrico condotto su 13819 pazienti con sindrome coronarica acuta (età media: 63 anni) randomizzati al trattamento con eparina o enoxaparina + inibitori delle glicoproteina IIb/IIIa o bivalirudina + inibitori delle glicoproteina IIb/IIIa o bivalirudina da sola. Esiti primari dello studio erano l'incidenza di un esito ischemico combinato (morte per qualsiasi causa, infarto miocardico o rivascolarizzazione di emergenza), di emorragie maggiori ed un esito clinico netto combinato per eventi ischemici e emorragie.

A trenta giorni dal trattamento, rispetto al gruppo trattato con eparina/enoxaparina e inibitori delle glicoproteina IIb/IIIa, quello trattato con bivalirudina da sola ha riportato una maggiore incidenza di eventi ischemici totali (7,3% verso 7,8%) ed in particolare della mortalità da ogni causa (1,3% verso 1,6%), di infarto miocardico (4,9% verso 5,4%) e di rivascolarizzazioni di emergenza (2,3% verso 2,4%). Tutte le differenze rientravano nel margine di non inferiorità (stabilito nel 25%).

Per quel che riguarda il dichiarato minor effetto emorragico della bivalirudina da sola rispetto all'associazione eparina + inibitori delle glicoproteina IIb/IIIa, dallo studio ACUITY<sup>1</sup> emerge chiaramente come a trenta giorni dal trattamento non vi siano differenze per le emorragie di maggiore rilevanza clinica (cerebrali o che richiedono intervento chirurgico) mentre è significativa la differenza per le emorragie retroperitoneali (0,2% verso 0,5%) e per quelli verificatisi in sede di puntura arteriosa (0,8% verso 2,5%).<sup>1,3</sup>

Tuttavia nella corrispondenza successiva alla pubblicazione, gli autori dichiarano che in oltre il 94% dei casi l'approccio arterioso utilizzato era quello femorale.<sup>4</sup>

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Attualmente l'approccio femorale si utilizza solo quando è impossibile accedere all'arteria radiale che è notoriamente a minor rischio di sanguinamento; questo rende discutibile la trasferibilità dei risultati dello studio.<sup>3</sup>

Inoltre, nei pazienti che non erano stati pre-trattati con clopidogrel, quelli sottoposti a trattamento con bivalidurina da sola hanno presentato un maggior numero di eventi ischemici rispetto a quelli trattati con eparina/enoxaparina + inibitori delle glicoproteina IIb/IIIa (9,1% verso 7,1%; RR: 1,29, IC95% da 1,03 a 1,63).<sup>1</sup>

Una successiva analisi sul sottogruppo di pazienti sottoposti a intervento percutaneo coronarico ha confermato i precedenti risultati.<sup>5,6</sup>

Per ciò che riguarda la metodologia, si sottolinea che lo studio ACUITY,<sup>1</sup> come anche lo studio REPLACE-2,<sup>7</sup> è uno studio di non-inferiorità che accetta un margine di non inferiorità del 25%.

Gli studi di non-inferiorità possono essere utili quando si intende valutare se un trattamento sia più sicuro rispetto a quello di riferimento oppure se possa offrire vantaggi in termini di costi o compliance;<sup>8</sup> in tutti gli altri casi sussistono forti dubbi circa l'accettabilità etica e scientifica degli studi di non-inferiorità in quanto dall'esito dello studio non emergeranno comunque vantaggi clinici.<sup>9</sup>

Entrambi gli studi si basano inoltre su un end-point composito (definito esito clinico netto) che combina dati di efficacia (esito composito ischemico) e di sicurezza (emorragie maggiori) con un approccio metodologico criticabile<sup>8</sup> in quanto potrebbe verificarsi la situazione paradossale in cui un farmaco meno efficace ma più sicuro può apparire migliore di un farmaco di provata efficacia.

E' opportuno inoltre ricordare che in caso di emorragia in corso di terapia con bivalirudina non esiste un antidoto specifico.

Pertanto, sulla base delle sopraccitate osservazioni, la CPF di Modena ritiene che le prove di efficacia considerate non dimostrino un profilo rischio/beneficio più favorevole rispetto all'attuale standard terapeutico e pertanto ritiene di non dover modificare le limitazioni d'uso del farmaco precedentemente definite.

Quindi, l'impiego di bivalirudina rimane regolamentato da quanto deciso nella seduta del 27/06/2006 secondo cui:

[...] la Commissione terapeutica provinciale di Modena (CTP) **APPROVA** l'utilizzo di bivalirudina (ANGIOX<sup>®</sup>) **esclusivamente** per i pazienti che devono essere sottoposti ad angioplastica coronaria con:

- a. anamnesi positiva per reazione allergica ad eparina e/o GP IIb-IIIa
- b. precedenti episodi di trombocitopenia indotta da eparina e/o GP IIb-IIIa

La CTP dispone inoltre che la Sala di Emodinamica sia dotata di una fiala di scorta.

Una volta utilizzata questa, per l'approvvigionamento successivo, il clinico dovrà inoltrare al Servizio di Farmacia una **RMP** in cui vengano specificate le motivazioni all'utilizzo di bivalirudina nel paziente trattato.

Sarà effettuato un **monitoraggio** dell'impiego del farmaco in base al quale, dopo l'utilizzo di 5 fiale di bivalirudina, il clinico richiedente dovrà presentare una **relazione scritta** alla segreteria scientifica.

#### Bibliografia

1. Stone GW et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;355:2203-16.
2. European Heart Journal 2007;28:1598-1660
3. Sanmartin M. Bivalirudin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;356:1069-70
4. Stone GW. N Engl J Med 2006;356:1070-1
5. Stone GW et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. The Lancet 2007;369:907-19
6. Waksman R. ACUITY-PCI: one drug does not fit all. The Lancet 2007;369:881-2
7. Lincoff et al. Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention REPLACE-2 Randomized Trial JAMA 2003;289:853-63
8. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer in the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med. 2006;145:62-69.
9. Garattini S, Bertelé V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. Lancet 2007;370:1875-77

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

2. Richiesta di **utilizzo di fibrinogeno umano + trombina umana** (TACHOSIL<sup>®</sup>, spugna 9,5 cmx4,8 cm) **in chirurgia toracica** da parte del dott. U. Morandi, Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 71571/2007): **PARERE FAVOREVOLE**

*Viene richiesto l'approvazione all'utilizzo con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:*

*[...] il farmaco pronto uso permette di attuare l'emostasi in maniera efficace e veloce. Una volta applicato rimane adeso alla lesione consentendo l'arresto del sanguinamento in pochi minuti. Il farmaco si è dimostrato, anche in base alla nostra esperienza, efficace in chirurgia toracica. [...]*

**Note della Segreteria Scientifica**

- **Indicazione terapeutica approvata:** trattamento di supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi quando le tecniche standard sono insufficienti. L'efficacia è stata dimostrata solo nella chirurgia epatica. (*ultimo accesso alla banca dati Codifa: 24/10/2007*)
- In PTR fibrinogeno umano + trombina umana è presente (come classe terapeutica).

La CTP esprime parere favorevole alla richiesta di utilizzo di **fibrinogeno umano + trombina umana** (TACHOSIL<sup>®</sup>) in chirurgia toracica.

3. Richiesta di **utilizzo di fibrinogeno umano + trombina umana** (TACHOSIL<sup>®</sup>, spugna 9,5 cmx4,8 cm) **in chirurgia urologica** da parte del dott. GP. Bianchi, Urologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 93031 del 16/11/2007): **PARERE FAVOREVOLE**

*Viene richiesto l'approvazione all'utilizzo con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:*

*[...] il farmaco pronto uso permette di attuare l'emostasi in maniera efficace e veloce. Una volta applicato rimane adeso alla lesione consentendo l'arresto del sanguinamento in pochi minuti. Il farmaco si è dimostrato, anche in base alla nostra esperienza, efficace in chirurgia urologica. [...]*

**Note della Segreteria Scientifica:**

L'articolo citato da parte del clinico richiedente è in corso di pubblicazione su European Journal of Urology.

I dati riportano una superiorità di TachoSil vs tecniche di sutura standard (5,3 vs 9,5 min, P<.0001 endpoint primario di valutazione del tempo impiegato per raggiungere l'emostasi) utilizzate nel controllo delle emorragie intraoperatorie in 185 pazienti sottoposti a chirurgia nefrologica per carcinoma renale. L'obiettivo secondario si proponeva di verificare (con ultrasonografia) la ricorrenza degli ematomi al secondo giorno dall'intervento: 22,5% vs 24,7% rispettivamente nel gruppo TachoSil vs gruppo di controllo. Non risultano differenze statisticamente significative nel numero dei pazienti con dimensioni diverse di ematoma.

La CPF esprime parere favorevole alla richiesta di utilizzo di **fibrinogeno umano + trombina umana** (TACHOSIL<sup>®</sup>) in chirurgia urologica.

4. **Leuprorelina** (ELIGARD<sup>®</sup>, 7,5 mg-22,5 mg polv e solv per soluz)  
Richiesta inviata da dott. M. Brausi, Urologia, Azienda USL di Modena (PG 89727 del 06/11/2007).  
**RICHIESTA RINVIATA AL 29/01/2008**

5. **Palonosetron** (ALOXI<sup>®</sup>, 250 mcg soluz. iniettabile 5 ml)  
Richiesta inviata da dott. S.Luminari, Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 90385 del 07/11/2007). **PARERE NON FAVOREVOLE**

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

*[...] inadeguatezza in termini di efficacia e minor compliance degli attuali 5HT3 antagonisti di prima generazione. Maggiore efficacia negli studi comparativi e maggiore durata d'azione: una somministrazione per ogni ciclo di terapia.*

**Note della Segreteria Scientifica:**

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- **Indicazione terapeutica approvata:** prevenzione della nausea e del vomito acuti, associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena.
- **Posologia:** 250 microgrammi di palonosetron somministrati in un unico bolo endovenoso, circa 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia: deve essere iniettato nell'arco di 30 secondi.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** centralizzata EMEA 22/03/05, rilasciata in Italia 27/02/06
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
A04AA01	ondansetron cloridrato	ev/im/os	controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia
A04AA03	tropisetron	ev/im/sc/os	prevenzione e controllo della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia antitumorale

- I farmaci anti-5HT3 sono stati oggetto di gara in equivalenza con il seguente esiti: "I principi attivi ondansetron, granisetron e tropisetron, data la loro sostanziale sovrapposibilità clinica a dosi equipotenti (ondansetron 8 mg, granisetron 2 mg, tropisetron 5 mg per le fiale ev e ondansetron 16 mg, granisetron 2 mg, tropisetron 5 mg per le cpr), sono stati messi in gara in alternativa; il lotto di gara è stato aggiudicato al medicinale economicamente più conveniente ovvero al principio attivo ondansetron cloridrato come specialità Zofran".
- In Prontuario Terapeutico Regionale palonosetron fiale è presente; è una molecola per la quale viene indicato che le CPF sono invitate a scegliere un numero più ristretto di principi attivi tra i farmaci della stessa categoria (A04AA – antagonisti della serotonina 5HT3), secondo criteri di economicità e/o complementarità.
- E' previsto monitoraggio intensivo AIFA.

La CPF **NON approva** l'inserimento di palonosetron, in quanto i farmaci anti-5HT3 sono stati oggetto di gara in equivalenza e il lotto di gara è stato aggiudicato alla specialità medicinale risultata economicamente più conveniente ovvero a Zofran a base di ondansetron cloridrato. Per la gara in equivalenza non era stato valutato palonosetron in quanto non ancora in commercio. Si attende la rivalutazione di tutta la classe terapeutica prevista entro il 2008 e che verrà effettuata dai gruppi di lavoro AVEN.

6. **Pegaptanib** (MACUGEN<sup>®</sup>, 0,3 mg soluz. iniettabile)

Richiesta inviata da prof. G.M.Cavallini, Oftalmologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 90537 del 08/11/2007). **PARERE NON FAVOREVOLE**

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

*[...] pegaptanib consente di inibire selettivamente il legame del VEGF ipersecreto con i suoi recettori e quindi blocca la cascata di eventi che porta alla CNV.*

**Note della Segreteria Scientifica:**

- La richiesta di inserimento di pegaptanib era già stata inoltrata alla segreteria scientifica lo scorso mese di aprile da parte del dott. Bartolino, Reparto di Oculistica, Nuovo Ospedale di Sassuolo.
- Di seguito si riporta lo stralcio del verbale relativamente al parere NON favorevole rilasciato dalla CPF: "[...] la CPF **NON APPROVA** l'inserimento di pegaptanib (MACUGEN<sup>®</sup>) nel prontuario terapeutico di Modena". Poiché "Con determinazione del 23/05/07 (G.U. n.122 del 28/05/07) bevacizumab è stato inserito nella legge 648/96 per il trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare."
- Pertanto l'indicazione registrata di pegaptanib (trattamento della degenerazione maculare neovascolare essudativa) può essere considerata del tutto sovrapposibile alle indicazioni autorizzate dalla L.648/96 per bevacizumab e si invita il clinico a farne richiesta per le indicazioni sopracitate, come riportato sul prontuario ospedaliero di Modena.

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

La richiesta non viene approvata riportando il sunto delle decisioni adottate dalla CRF ("In primo piano") il 13 settembre us nel quale si dichiara che pegaptanib non viene inserito [...] *in quanto farmaco dotato di sfavorevole rapporto costo/beneficio indicato in trattamenti per cui il PTR include altri principi attivi classificati in fascia H[...]*.

7. **Prednisolone** (DELTACORTENESOL<sup>®</sup>, 10 mg, 25 mg soluz. iniettabile 1 ml)

Richiesta inviata da prof. L.Presutti, Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 73964/2007). **PARERE NON FAVOREVOLE**

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

[...] *continuità terapeutica con la somministrazione orale, passata la fase critica; minor interferenza con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; minor rischio di eventuali reazioni allergiche o effetti collaterali grazie all'assenza di eccipienti; utilizzo senza limiti di età; uso anche in gravidanza.*

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Indicazione terapeutica approvata:** Disturbi endocrini: insufficienza adreno-corticale acuta (l'idrocortisone e il cortisone sono i farmaci di scelta, l'aggiunta di mineralcorticoidi può essere necessaria, specie quando vengono usati gli analoghi sintetici). Nel controllo di gravi affezioni allergiche non rispondenti alle terapie convenzionali: stato asmatico, crisi anafilattiche. Shock grave: emorragico, traumatico, chirurgico (come trattamento supplementare nella terapia usuale dello shock). Per prevenire "stress" acutissimi, per esempio crisi operatorie nei pazienti trattati per molto tempo con preparati di cortisone. Affezioni di interesse reumatologico (come terapia aggiuntiva per la somministrazione a breve termine) qualora non sia possibile la somministrazione orale.
- **Posologia:** la frequenza delle somministrazioni e la dose pro die sono in rapporto alla gravità del quadro generale e alla forma morbosa. La posologia di mantenimento deve essere sempre la minima capace di controllare la sintomatologia
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia 22/03/07
- In PTP sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica:

H02AB01	Betametasona sodio fosfato	os	Bentelan 0,5 mg-cpr eff
H02AB01	Betametasona sodio fosfato	im ev	Bentelan 1,5 mg/2 ml fl
H02AB01	Betametasona sodio fosfato	im ev	Betametasona 4 mg 1 ml fl
H02AB01	Betametasona sodio fosfato	os	Celestone 0,5 mg/ml 10 ml gtt
H02AB02	Desametasona	os	Decadron 0,5 mg cpr
H02AB02	Desametasona	os	Decadron 0,75 mg cpr
H02AB02	Desametasona	im ev	Desametasona Fosfato 4 mg/1 ml fl
H02AB04	Metilprednisolone	os	Medrol 4 mg cpr divis
H02AB04	Metilprednisolone	os	Medrol 16 mg cpr divis
H02AB04	Metilprednisolone acetato	im ev	Depo-Medrol 40 mg 1 ml fl
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	Urbason Solubile 20 mg fl
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	Solu-Medrol 40 mg 1 ml fl
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	Solu-Medrol 125 mg 2 ml fl
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	Solu-Medrol 500 mg fl
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	Solu-Medrol 2g fl
H02AB07	Prednisone	os	Deltacortene 5 mg cpr
H02AB07	Prednisone	os	Deltacortene 25 mg cpr
H02AB08	Triamcinolone acetoneide	im	Kenacort 40 mg/ml fl
H02AB09	Idrocortisone	os	Hydrocortison 10 mg cpr <span style="float: right;">estero</span>
H02AB09	Idrocortisone	im ev	Solu-cortef 100 mg 2 ml fl
H02AB09	Idrocortisone	im ev	Solu-cortef 500 mg 2 ml fl
H02AB09	Idrocortisone	ev	Flebocortid 1 g fl
H02AB10	Cortisone acetato	os	Cortone acetato 25 mg cpr

- in PTR sono presenti prednisone (H02AB07) e metilprednisolone (H02BA04) ma non prednisolone (H02BA06);
- prednisolone è la forma attiva di prednisone (disponibile solo per via orale) e di cui presenta le medesime indicazioni;
- alla CRF non deve essere chiesto un semplice allargamento della via di somministrazione bensì un vero e proprio inserimento in PTR;

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- metilprednisolone ha una potenza antiinfiammatoria superiore (del 20-25%) a quella del prednisolone e un'attività sodio-ritentiva inferiore (del 30-35%). Quindi l'indice di dissociazione tra attività antiinfiammatoria e attività sodio-ritentiva è nettamente migliore per il metilprednisolone. La durata d'azione è sovrapponibile, ma la farmacocinetica del metilprednisolone è meno variabile e più costante di quella del prednisolone.
- Analisi costi (si riportano i prezzi al pubblico): prednisolone e metilprednisolone

ATC5	Principio attivo	Via somm	DDD (mg)	Specialità	mg tot/conf	DDD/conf	Costo conf. (€)	Costo/DDD (€)	
H02AB04	Metilprednisolone acetato	im ev	20	Depo-Medrol mg 1 ml fl	40	40	2	2,2	1,1
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	20	Urbason Solubile 20 mg fl	20	20	1	3,69	3,69
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	20	Solu-Medrol mg 1 ml fl	40	40	2	3,05	1,525
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	20	Solu-Medrol mg 2 ml fl	125	125	6,25	4,96	0,7936
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	20	Solu-Medrol mg fl	500	500	25	17,77	0,7108
H02AB04	Metilprednisolone emisuc.	im ev	20	Solu-Medrol 2g fl	2000	2000	100	77,2	0,772
H02AB06	Prednisolone	im ev	10	Deltacortenesol 10 mg 1 ml fl	10	10	1	6,5	<b>6,5</b>
H02AB06	Prednisolone	im ev	10	Deltacortenesol 25 mg 1 ml fl	25	25	2,5	10,5	<b>4,2</b>

Pertanto, sulla base delle seguenti considerazioni

- prednisolone non è presente in PTR, tuttavia
- nel prontuario terapeutico di Modena nonché in quello regionale risulta essere già presente metilprednisolone emisuccinato
- metilprednisolone ha una potenza antiinfiammatoria superiore (del 20-25%) a quella del prednisolone e un'attività sodio-ritentiva inferiore (del 30-35%). Quindi l'indice di dissociazione tra attività antiinfiammatoria e attività sodio-ritentiva è nettamente migliore per il metilprednisolone. La durata d'azione è sovrapponibile, ma la farmacocinetica del metilprednisolone è meno variabile e più costante di quella del prednisolone.

la CPF NON APPROVA la richiesta di inserimento di prednisolone sodio succinato (Deltacortenesol®) nel prontuario terapeutico di Modena.

#### Bibliografia:

- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Edition (chapter 59)
- Drug Facts and comparison, jan 2000, pagg 320 e seguenti
- Rohatagi S, Barth J, Mollmann H, Hochhaus G, Soldner A, Mollmann C, Derendorf H: Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple administration. J. Clin. Pharmacol. 37, 916-925; 1997

8. **Rocuronio** (ESMERON®), 50 mg g polvere per concentrato soluz. infusione 5 ml) **ARGOMENTO RINVIATO ALLA RIUNIONE DEL 29/01/2008**

Richiesta inviata da dott. A. Tacconelli, Anestesia e Rianimazione II, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 73335 del 07/09/07).

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

[...]Breve latenza d'azione, durata d'azione intermedia, rapido recupero, stabilità cardiovascolare, istamino.liberazione trascurabile, effetti collaterali clinicamente non significativi.

9. **Ropivacaina** (NAROPINA®), 5 mg/ml fiale polyamp 10 ml) **PARERE IN SOSPESO**  
Richiesta inviata da dott. Indrizzì, Anestesia e Rianimazione II, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 78422/2007). **RICHIESTA IN SOSPESO DALLA SEDUTA CPF DEL 29OTT07**  
Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria):**

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

[...]La presente per chiedere l'inserimento di Naropina 5 mg/ml indicata per la somministrazione intratecale in anestesia chirurgica. Ropivacaina, [...] è un anestetico di tipo amidico per l'uso clinico nelle indicazioni:

Anestesia chirurgica: blocchi epidurali, incluso parto cesareo, blocchi dei nervi maggiori, blocchi del campo chirurgico.

Trattamento del dolore acuto: infusione epidurale continua o somministrazione epidurale in boli successivi, per dolore post-operatorio e nell'analgesia del parto, blocchi del campo chirurgico, blocco continuo dei nervi periferici per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per esempio per il trattamento del dolore post-operatorio.

Trattamento del dolore acuto in pediatria: blocco epidurale caudale per il trattamento del dolore peri e postoperatorio.

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata**: (per somministrazione intratecale) in anestesia chirurgica
- **Posologia**: la dose da utilizzare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.
- Nel PTO di Modena, sono presenti i seguenti anestetici e ropivacaina è presente come Naropina nei seguenti dosaggi:

N01BB01	Bupivacaina cloridrato	loc	Bupicain 2,5 mg 10 ml fl	C
N01BB01	Bupivacaina cloridrato	loc	Bupicain 5 mg 10 ml fl	C
N01BB01	Bupivacaina cloridrato	loc	Bupicain sol. iperbarica 10 mg/ml 2 ml fl	C
N01BB01	Bupivacaina cloridrato	loc	Bupiforan sol. iperbarica 5 mg/ml 4 ml fl	C
N01BB02	Lidocaina cloridrato	im	Lidocaina 2% 10 ml fl	C
N01BB02	Lidocaina cloridrato	iniet	Xylocaina 20 mg/ml 50 ml fl	C
N01BB02	Lidocaina cloridrato	loc	Ecocain 10 g/100 ml 60 ml sprayl	C
N01BB03	Mepivacaina cloridrato	loc	Mepicain 1% 10 ml fl	C
N01BB03	Mepivacaina cloridrato	loc	Mepicain 2% 10 ml fl	C
N01BB03	Mepivacaina cloridrato	loc	Optocain 30 mg/ml 1,8 ml cart	C
N01BB09	Ropivacaina	loc	Naropina 2 mg/ml 10 ml polyamp	C
N01BB09	Ropivacaina	loc	Naropina 2 mg/ml 200 ml polybag	C
N01BB09	Ropivacaina	loc	Naropina 7,5 mg/ml 10 ml polyamp	C
N01BB09	Ropivacaina	loc	Naropina 10 mg/ml 10 ml polyamp	C
N01BB10	Levobupivacaina	loc	Chirocaine 2,5 mg/10 ml fl	H
N01BB10	Levobupivacaina	loc	Chirocaine 5 mg/10 ml fl	H
N01BB10	Levobupivacaina	loc	Chirocaine 7,5 mg/10 ml fl	H
N01BB20	Prilocaina/Lidocaina	loc	Emla 5 g crema	C
N01BB51	Bupivacaina/Adrenalina	loc	Bupicain c/Adren 0,25% 10 ml fl	C
N01BB51	Bupivacaina/Adrenalina	loc	Bupicain c/Adren 0,50% 10 ml fl	C
N01BB53	Mepivacaina/Adrenalina	loc	Mepivacaina c/adren 1% 10 ml fl	C
N01BB53	Mepivacaina/Adrenalina	loc	Mepivacaina c/adren 2% 10 ml fl	C
N01BB53	Mepivacaina/Adrenalina	loc	Optocain 20 mg/ml fl	C
N01BX01	Etile cloruro	loc	Etile cloruro 100 ml fl	C

La molecola risulta già presente in prontuario come principio attivo, ma non come dosaggio e come formulazione intratecale.

La formulazione intratecale non è presente nemmeno in PTR pertanto la CPF dovrà valutare se inoltrare o meno la richiesta di inserimento in PTR.

10. **Zuclopentixolo** (CLOPIXOL<sup>®</sup>, 10 mg, 25 mg, 40 mg cpr – 20 mg/ml gocce orali 10 ml – 200 mg/1 ml fiale)

Richiesta inviata da dott. G. Neri, CSM, Azienda USL di Modena (PG 83087/2007). **RIMANDATA ALLA SEDUTA DEL 29/01/2008**

#### B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- **5-Azacitidina** (VIDAZA<sup>®</sup>, 100 mg polv. per soluz. iniett.)

Richiesta inviata da prof. G. Torelli, Ematologia, Azienda Osp-Universitaria di Modena (PG 92412 del 14/11/2007). **PARERE FAVOREVOLE**

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

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

[...] una alternativa terapeutica per pazienti con MDS è rappresentata dai nuovi farmaci ipometilanti, tra cui la 5-azacitidina. 5-azacitidina è il primo farmaco approvato in US dall'FDA per il trattamento di tutti i sottotipi di sindromi mielodisplastiche.

E' un agente demetilante in grado di ridurre i processi di ipermetilazione aberrante a carico del DNA i quali, inducendo una distorta espressione del patrimonio genetico, concorrono ad alterare la maturazione e la differenziazione cellulare.

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** trattamento dei pazienti con le seguenti sottotipologie di sindrome mielodisplastica: anemia refrattaria o anemia refrattaria con sideroblasti anulati (se accompagnata da neutropenia o trombocitopenia o richiedente trasfusioni), anemia refrattaria con blasti in eccesso, anemia refrattaria con blasti in eccesso in trasformazione, e leucemia mielomonocitica cronica.
- **Posologia:** la dose iniziale raccomandata è di 75 mg/m<sup>2</sup> per via sottocutanea, una volta al giorno per sette giorni, in cicli da ripetere ogni quattro settimane.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** rilasciata da FDA 19/05/2004

#### Il farmaco non è presente per la commercializzazione in Italia.

Nel dossier di registrazione del farmaco dell'FDA, sono presenti due studi di fase II (CALGB8421 e CALGB8921) condotti in aperto, non comparativi e uno studio di fase III (CALGB9221), in aperto, controllato che ha confrontato il trattamento di 191 pazienti (che presentavano uno dei 5 sottotipologie di MDS) con azacitidina con un gruppo di controllo (pazienti che ricevevano la migliore terapia di supporto).

La posologia di azacitidina corrisponde a quella prevista dalla scheda tecnica del farmaco: 75 mg/m<sup>2</sup> per via sottocutanea, una volta al giorno per sette giorni, in cicli da ripetere ogni quattro settimane.

L'obiettivo primario (composito) è stato quello di determinare la percentuale di risposta dei pazienti al trattamento con azacitidina e il suo impatto su RBC transfusion requirements, platelet counts, ANC, rates of infection and hemorrhage, % BM blasts, definito come risposta completa, parziale o fallimento.

Lo studio, tuttavia, presenta alcune problematiche di natura metodologica che dovrebbero determinare cautela nell'interpretazione dei dati: la metà dei pazienti del gruppo di controllo sono passati al gruppo di trattamento con azacitidina (lo schema della randomizzazione non è quindi stato mantenuto), assenza di cecità nello studio (condotto invece in aperto), il numero dei cicli di trattamento per ogni gruppo è stato differente (per cui il confronto che ne è seguito non era del tutto confrontabile), endpoint primario composito (ma nel corso dello studio ne è stato verificato solo uno).

- Richiesta inviata da dott. P. Grandi, Amb. Pneumologia, Ospedale di Mirandola, Azienda USL di Modena, per l'autorizzazione al trattamento di 1 paziente (in trattamento presso il reparto) con **omalizumab**. **PARERE FAVOREVOLE**. Richiesta autorizzata dalla segreteria il 20/11/2007.
- Richiesta inviata da prof. G. Torelli, Ematologia, Azienda Osp-Universitaria di Modena (PG 92412 del 14/11/2007) per l'autorizzazione al trattamento di 1 paziente (in trattamento presso il reparto) con lenalidomide affetta da leucemia mieloide acuta con alterazione citogenetica 5q. **PARERE FAVOREVOLE**

#### C. VARIE ED EVENTUALI

- richiesta del dottor Bernini di poter avere **L'acido zoledronico** come specialità ACLASTA (5 mg sol per infusione ev flac da 100 ml) con indicazione autorizzata per il trattamento della malattia ossea di Paget. Acido zoledronico è già in PTP ma come ZOMETA (4mg fiala da 5 ml) che non presenta l'indicazione autorizzata per il morbo di Paget. **PARERE FAVOREVOLE**

Cordiali saluti,

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