
Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 30/01/2008

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 (15/29): C. Andreoli, A. Bertolini, M. Bondi, I. Bonacini, N. Carulli, G. Cioni, M. De Rosa, R. DiLorenzo, G. Longo, S. Maltoni, A.M. Marata, M. Marazzi, G. Pinelli, L. Richeldi, R. Rossi

Assenti giustificati (11/29): G. Benedetto, N. Borelli, R. Esposito, M. Grandi, L. Iughetti, G. Luppi, N. Magrini, M. Pantaleoni, S. Ricci, S. Santachiara, A. Tassi

Assenti non giustificati (3/29) E. Longinotti, P. Nichelli, T. Pesi

OGGETTO: **Verbale della riunione della Commissione Provinciale del farmaco di Modena** di martedì 29 gennaio 2008

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

- Approvazione del verbale del 27/11/2007.

Il Dr. Rossi (assente durante la riunione del 27 novembre us) dissente rispetto al parere negativo espresso dalla CPF in merito alla richiesta di allargare le possibilità di impiego di bivalirudina.

I membri della CPF decidono di non modificare la decisione assunta durante la riunione del 27 novembre us e di approvarne comunque il verbale ed invitano il Dr. Rossi a presentare una formale richiesta di riesaminare la decisione attuata, allegando le motivazioni e la bibliografia a supporto.

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

- ✓ **Aripiprazolo (PT RER)** – dr.ssa R. Di Lorenzo, SPDC1, Azienda USL di Modena
- ✓ **Esaminolevulinato (PT RER)** – dott. M. Brausi, Urologia, Azienda USL di Modena
- ✓ **Leuprorelina (PT RER)** – dott. M. Brausi, Urologia, Azienda USL 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
- ✓ **Telmisartan (PT RER)** – prof.ssa M.G. Modena, Cardiologia, Azienda Osp.-Universitaria di Modena
- ✓ **Zuclopentixolo (PT RER)** – dott. G. Neri, CSM, Azienda USL di Modena

B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

C. VARIE ED EVENTUALI

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. **Aripiprazolo** (Abilify[®], 5 mg, 10 mg, 20 mg cpr; N05AX12) **PARERE IN SOSPESO**
Richiesta inviata il 14/10/2006 da dr.ssa R. Di Lorenzo, SPDC1, AUSL di Modena (PG 84283/2006).

La CPF propone di **SOSPENDERE** la valutazione in attesa delle decisioni che verranno prese insieme ai Direttori Sanitari relativamente al recepimento o meno nel Prontuario Provinciale del PHT (contenente quei principi attivi che al momento attuale sono erogati sul territorio mediante distribuzione diretta attraverso i Presidi Ospedalieri o mediante distribuzione per conto attraverso le farmacie territoriali convenzionate).

2. **Esaminolevulinato** (HEXVIX[®], 85 mg polv e solv soluz uso endovesicale 50 ml, ATC5:V04CX).
PARERE IN SOSPESO
Richiesta inviata da dott. M. Brausi, Urologia, Azienda USL di Modena (PG 448 del 03/01/2008).

La CPF **SOSPENDE** la valutazione in attesa delle decisioni che verranno prese insieme al clinico richiedente, a cui sarà inviata opportuna convocazione per la prossima seduta della CPF prevista per il 26 febbraio p.v.

3. **Leuprorelina** (ELIGARD[®], 7,5 mg-22,5 mg polv e solv per soluz; ATC5: L02AE02) **PARERE IN SOSPESO**
Richiesta inviata da dott. M. Brausi, Urologia, Azienda USL di Modena (PG 89727 del 06/11/2007) e da prof. G.P.Bianchi, Urologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 97708 del 04/12/2007).

La CPF **SOSPENDE** la valutazione in attesa delle decisioni che verranno prese da parte della Commissione Regionale del Farmaco nella prima seduta utile.

4. **Rocuronio** (ESMERON[®], 50 mg polvere per concentrato soluz. infusione 5 ml; ATC5: M03AC09)
PARERE NON FAVOREVOLE
Richiesta inviata da dott. A. Tacconelli, Anestesia e Rianimazione II, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 73335 del 07/09/07). **RICHIESTA IN SOSPESO DALLA SEDUTA CPF DEL 27NOV07**
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.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** coadiuvante in anestesia chirurgica per facilitare l'intubazione endotracheale ed ottenere un miorelaxamento nel corso dell'intervento chirurgico;
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia 13/07/00.
- In PTP sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica:

ATC5	Principio attivo
M03AB01	suxametonio cloruro
M03AC03	vecuronio bromuro
M03AC04	atracurio besilato
M03AC10	mivacurio cloruro (inserito il 01/02/2006)
M03AC11	cisatracurio besilato

- In PTR rocuronio è presente.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- La richiesta di inserimento di rocuronio bromuro era già stata presentata nel 2005 da parte Dr.ssa Bettelli e dal Prof. Pasetto, Servizio di Anestesia e Rianimazione I – Az. Policlinico di Modena. Nella seduta del 25/01/2005 la CTP aveva espresso parere NON FAVOREVOLE all’inserimento di questo principio attivo in PTO.
- Nelle passate sedute della Segreteria Scientifica e della CPF era emersa la necessità di approfondire l’analisi degli effetti avversi correlati all’utilizzo di rocuronio rispetto ad altri anestetici generali.
- Da una verifica della letteratura disponibile (già presentata durante la riunione della CPF del 27/11/2007), rispetto agli eventi avversi riportati da Laake JH & Rottingen JA,¹ sono presenti diversi riferimenti a case reports e uno studio² che ha confrontato il rischio di reazioni anafilattiche in pazienti (dati provenienti da una banca dati -adverse event reporting system- dell’FDA in un periodo dal 1999 al primo trimestre 2002) ai quali era stato somministrato vecuronio o rocuronio. I risultati hanno evidenziato che l’incidenza dei reports degli eventi avversi non differisce significativamente nei due gruppi di trattamento.
- Da una ulteriore verifica della letteratura (dati riferiti a un intervallo di tempo dal 2002 al 2004), sono stati reperiti 5 case reports relativamente a reazioni anafilattiche correlate all’utilizzo di rocuronio. Di questi, due casi di reazione anafilattica hanno portato al decesso del paziente; gli altri sono stati confermati dal test intradermico.
- Dalla riunione della CPF del 27/11/2007 è emersa la necessità di riesaminare le ultime evidenze disponibili per meglio definire il rapporto rischio/beneficio del farmaco. Di ciò è stato incaricato il dott. Tassi.

Bibliografia

1. Laake JH & Rottingen JA. Rocuronium and anaphylaxis – a statistical challenge. Acta Anaesthesiol Scand 2001
2. Bhananker SM The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. Anesth Analg . 2005 sep;101(3):819-22

Alla luce delle evidenze disponibili, la CPF **DECIDE** di non inserire il principio attivo in attesa della disponibilità del suo antagonista specifico, il che potrebbe costituire un vantaggio di utilizzo rispetto agli anestetici generali attualmente presenti in PTP.

5. **Ropivacaina** (NAROPINA[®], 5 mg/ml fiale polyamp 10 ml; ATC5: N01BB09). **PARERE NON FAVOREVOLE**
Richiesta inviata da dott. Indrizzi, Anestesia e Rianimazione II, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 78422/2007).

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

[...]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.
- In 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

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

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

- **Nota importante:** la molecola risulta già presente in prontuario come principio attivo ma non come dosaggio e come formulazione intratecale.

Evidenze disponibili

In letteratura sono stati reperite diverse pubblicazioni che prendono in considerazione la somministrazione intratecale di ropivacaina versus levobupivacaina e/o bupivacaina intratecali: gli studi sono stati condotti in chirurgia ortopedica, urologica, ano-rettale, nel travaglio di parto e nel parto cesareo e nel controllo del dolore refrattario.

Di seguito si riportano i risultati degli studi più significativi.

Chirurgia ortopedica

Quasi tutti gli studi hanno confrontato ropivacaina intratecale versus bupivacaina intratecale.

Lo studio più numeroso¹ ha confrontato diversi dosaggi di ropivacaina intratecale (8, 10, 12, 14 mg) verso un unico dosaggio di bupivacaina intratecale (8 mg) in 150 pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio.

Ciò che è emerso dallo studio è che 10 mg di ropivacaina inducono un'anestesia ed un blocco motorio più velocemente di bupivacaina (rispettivamente 152 +/- 44 min e 135 +/- 41 min vs. 181 +/- 44 min e 169 +/- 52 min, $p < 0,05$) tuttavia l'analgesia intraoperatoria risulta peggiore per la ropivacaina. Inoltre 12 e 14 mg di ropivacaina producono un'anestesia ed un blocco motorio simile tra loro e del tutto simile a bupivacaina 8 mg.

Un successivo studio² di confronto di ropivacaina (17,5 mg) verso bupivacaina (17,5 mg) ha valutato l'efficacia e la sicurezza in 66 pazienti sottoposti chirurgia ortopedica maggiore ed ha evidenziato che i due farmaci non sono significativamente differenti in termini di onset del blocco sensoriale; una differenza significativa si è invece ottenuta per la durata media del blocco sia sensoriale che totale (3 vs 3,5 ore e 2,1 vs 3,9 ore, rispettivamente per ropivacaina e bupivacaina, $p=0,0001$).

Un ulteriore studio³ di confronto di ropivacaina (15 mg) verso bupivacaina (7,5 mg) in 90 pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica del ginocchio, riporta un tempo di induzione di analgesia più rapido con ropivacaina (ma il dato non è statisticamente significativo); inoltre la durata di blocco muscolare totale non differisce tra i due gruppi.

Parto cesareo e travaglio di parto

Lo studio più numeroso e più recente che ha analizzato l'impiego di ropivacaina nel parto cesareo elettivo,⁴ condotto in 104 pazienti randomizzate in 3 bracci (bupivacaina 0,5% vs levobupivacaina 0,5% vs ropivacaina 0,5%, tutti somministrati per via intratecale), riporta che ropivacaina è del 41% meno potente di bupivacaina e del 17% meno potente di levobupivacaina nel determinare il blocco motorio. Questo risultato si aggiunge a ciò che era emerso da uno studio precedente⁵ (su 91 pazienti sottoposte a taglio cesareo) in cui si evidenziava come il 23% delle pazienti trattate con ropivacaina epidurale (10 mg, associato a 3,3 mcg di sufentanil) richiedessero dosi aggiuntive di anestetici locali versus il 10% di quelle trattate con bupivacaina e il 9% di quelle trattate con levobupivacaina (entrambe al dosaggio di 6,6 mg ed entrambe associate a sufentanil 3,3 mg).

Per quel che riguarda il travaglio di parto, lo studio più numeroso⁶ (450 pazienti) ha testato diversi dosaggi di ropivacaina verso diversi dosaggi di levobupivacaina e bupivacaina (tutti associati a sufentanil 1,5 mcg). Anche in questo caso è stato evidenziato come la bupivacaina sia significativamente più potente come analgesico rispetto alla ropivacaina ($p=0,0027$) e alla

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

levobupivacaina ($p=0,0006$) e come la ropivacaina e la levobupivacaina abbiano una potenza simile ($p=0,91$).

Chirurgia urologica

Lo studio più numeroso⁷ ha coinvolto 100 pazienti sottoposti a resezione endoscopica della vescica o della prostata o a chirurgia uretrale ed ha confrontato ropivacaina (15 mg) verso bupivacaina (10 mg), entrambe somministrate per via intratecale.

I risultati dello studio hanno evidenziato un minore potere analgesico della ropivacaina rispetto alla bupivacaina (17/50 pazienti trattati con ropivacaina versus 2/50 trattati con bupivacaina si sono lamentati di sensibilità a livello del sito chirurgico e 8 di questi – tutti trattati con ropivacaina – hanno richiesto una dose di 0,5 – 2,5 mg ev di sufentanil). Non è stata evidenziata nessuna differenza relativamente al numero di pazienti con blocco motorio totale, alla durata del blocco motorio e agli effetti emodinamici.

Dopo rivalutazione della documentazione inviata da richiedente e nuova analisi delle evidenze attualmente disponibili, la CPF ritiene che ropivacaina intratecale non presenti vantaggi aggiuntivi rispetto agli altri farmaci disponibili per via intratecale presenti in PTP (bupivacaina e levobupivacaina) e pertanto decide di **NON INOLTARE** alla Commissione Regionale sul Farmaco la richiesta di inserimento in Prontuario Regionale.

Bibliografia:

1. Gautier PE, et al Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery. Anesthesiology. 1999 Nov;91(5):1239-45.
2. D.A. McNamee et al Spinal anaesthesia: comparison of plain ropivacaine 5 mg/ml with bupivacaine 5 mg/ml for major orthopaedic surgery. Br J Anaesth 2002;89:702-6
3. Boztuğ N et al Comparison of ropivacaine and bupivacaine for intrathecal anesthesia during outpatient arthroscopic surgery. J Clin Anesth. 2006 Nov;18(7):521-5.
4. Camorcio M et al The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. Anesth Analg 2007 Apr;104(4):904-7
5. Coppejans HC, Vercauteren MP. Low-dose combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: a comparison of three plain local anesthetics. Acta Anaesthesiol Belg. 2006;57(1):39-43
6. Van de Velde et al Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil, for labor analgesia. Anesthesiology. 2007 Jan;106(1):149-56.
7. Malinovsky J-M et al. Intrathecal Anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. Anesth Analg. 2000;91:1457-60

6. **Telmisartan** (PRITOR[®], 20 mg, 40 mg, 80 mg cpr) **PARERE NON FAVOREVOLE**

Richiesta inviata da prof.ssa MG.Modena, Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 92577 del 15/11/2007).

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

[...]Diversamente dagli ACE-inibitori che riducono i livelli plasmatici e tissutali di angiotensina II, i spartani bloccano il legame del peptide coi recettori specifici; [...] presenta un'analogia strutturale con i glitazoni alle dosi terapeutiche utilizzate (40-80 mg/die). Tale proprietà utile nei pazienti ipertesi e nel trattamento della sindrome metabolica e del diabete.

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.

la CPF **NON APPROVA** l'inserimento di telmisartan nel prontuario terapeutico di Modena ed attende l'esito delle nuove gare in equivalenza della categoria degli antagonisti dell'angiotensina II, prevista per il 2008.

7. Zuclopentixolo (CLOPIXOL®), 10 mg, 25 mg, 40 mg cpr - 20 mg/ml gocce orali 10 ml - 200 mg/1 ml fiale) **PARERE FAVOREVOLE PER LA SOLA FORMULAZIONE PARENTERALE ACUPHASE®**

Richiesta inviata da dott. G. Neri, CSM, Azienda USL di Modena (PG 83087/2007).

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

[...] l'efficacia clinica di zuclopentixolo nelle psicosi schizofreniche acute è stata documentata in diversi studi di efficacia a breve termine nei quali è stata utilizzata la formulazione in fiale per somministrazione intramuscolare oppure la formulazione in compresse per somministrazione orale. [...] Una recente review di Cochrane (2007) osserva che zuclopentixolo è statisticamente significativamente migliore rispetto ai vecchi neurolettici in termini di esito globale (7 RCTs; n=357; RR peggiorato o invariato 0,72; NNT 10 CI 16-131). Inoltre zuclopentixolo non causa maggiori o minori effetti indesiderati rispetto ad altri neurolettici; anche a dosi moderatamente alte la necessità di concomitanti farmaci antiparkinsonismo è sovrapponibile a quella degli altri neurolettici di confronto.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** schizofrenia acuta e cronica ed altre sindromi dissociative caratterizzate da sintomi quali allucinazioni, agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività e disturbi della sfera affettiva. Fase maniacale della psicosi maniaco-depressiva. Nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale, demenza senile) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione (per la formulazione orale; le formulazioni parenterali hanno indicazioni molto simili).
- **Posologia:** la posologia va aggiustata individualmente in base alle condizioni del paziente. In generale, la terapia va iniziata con bassi dosaggi per raggiungere rapidamente la dose ottimale in funzione della risposta terapeutica individuale.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia 10/07/95.
- In PTP NON sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica (N05AF) ma i seguenti farmaci antipsicotici:

				Costo al pubblico (euro)	
N05AA01	Clorpromazina cloridrato	os	Prozin 4% 10 ml gtt	A	1,19
N05AA01	Clorpromazina cloridrato	os	Prozin 25 mg cpr riv	A	1,03
N05AA01	Clorpromazina cloridrato	os	Prozin 100 mg cpr riv	C	2,01
N05AA01	Clorpromazina cloridrato	im	Largactil 50 mg/2 ml fl	C	4,03
N05AA02	Levomepromazina	os	Nozinan 25 mg cpr riv	A	2,58
N05AA02	Levomepromazina	os	Nozinan 100 mg cpr riv	A	4,85
N05AA03	Promazina cloridrato	os	Talofen 4% 30 ml gtt	C	12,40
N05AA03	Promazina cloridrato	im ev	Talofen 50 mg/2 ml fl	C	15,20
N05AB02	Flufenazina decanoato	im	Moditen Depot 25 mg/ml fl	A	4,54
N05AB03	Perfenazina	os	Trilafon 4 mg cpr riv	C	11,10

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

N05AB03	Perfenazina	im	Trilafon Enantato 100 mg/ml fl	A	6,41
N05AC01	Periciazina	os	Neuleptil 2% 10 ml gtt	A	1,76
N05AD01	Aloperidolo	os	Serenase 1 mg cpr	C	3,00
N05AD01	Aloperidolo	os	Serenase 5 mg cpr	A	3,31
N05AD01	Aloperidolo	os	Serenase 2 mg/ml 15 ml gtt	C	3,00
N05AD01	Aloperidolo	os	Serenase 10 mg/ml 15ml gtt	H	3,45
N05AD01	Aloperidolo	im ev	Haldol 5 mg/ml fle	A	3,56
N05AD01	Aloperidolo	im ev	Aloperidolo 2 mg fle (SALF)	C	
N05AD01	Aloperidolo decanoato	im	Haldol Decanoas 50 mg/ml 3 ml fl	A	9,66
N05AD01	Aloperidolo decanoato	im	Haldol Decanoas 50 mg/ml 1 ml fl	A	12,70
N05AH02	Clozapina	os	Clozapina Chiesi 25 mg cpr	Apd	7,06
N05AH02	Clozapina	os	Clozapina Chiesi 100 mg cpr	Apd	24,73
N05AH03	Olanzapina	os	Zyprexa 2,5 mg cpr	Apd	33,37
N05AH03	Olanzapina	os	Zyprexa 5 mg cpr	Apd	66,75
N05AH03	Olanzapina	os	Zyprexa 10 mg cpr	Apd	133,51
N05AH03	Olanzapina	os	Zyprexa Velotab 5 mg cpr	Apd	66,75
N05AH03	Olanzapina	os	Zyprexa Velotab 10 mg cpr	Apd	133,51
N05AH03	Olanzapina	im	Zyprexa 10 mg fl	H	4,77
N05AH04	Quetiapina	os	Seroquel 25 mg cpr (6 cpr)	Apd	4,56
N05AH04	Quetiapina	os	Seroquel 100 mg cpr	Apd	75,66
N05AH04	Quetiapina	os	Seroquel 200 mg cpr	Apd	113,48
N05AH04	Quetiapina	os	Seroquel 300mg cpr	Apd	170,56
N05AL01	Sulpiride	os	Championyl 200 mg cpr	C	9,30
N05AL01	Sulpiride	im	Championyl 100 mg/2 ml fl	A	2,01
N05AL03	Tiaprìde	os	Sereprile 100 mg cpr	C	7,10
N05AL03	Tiaprìde	im ev	Sereprile 100 mg/2 ml fl	A	4,13
N05AL05	Amisulprìde	os	Solian 200 mg cpr	A	36,16
N05AL05	Amisulprìde	os	Solian 400 mg cpr riv	A	72,26
N05AL07	Levosulpiride	os	Levopraid 100 mg cpr	C	16,27
N05AL07	Levosulpiride	os	Levopraid 50 mg cpr	C	9,03
N05AL07	Levosulpiride	os	Levopraid 20 ml 2,5 % gtt	C	6,02
N05AL07	Levosulpiride	im ev	Levopraid 50 mg/2 ml fl	A	4,39
N05AL07	Levosulpiride	im ev	Levopraid 25 mg/2 ml fl	A	3,56
N05AN01	Litio carbonato	os	Carbolithium 300 mg cps	A	4,39
N05AX08	Risperidone	os	Risperdal 1 mg cpr	Apd	50,66
N05AX08	Risperidone	os	Risperdal 2 mg cpr	Apd	93,33
N05AX08	Risperidone	os	Risperdal 3 mg cpr	Apd	140,80
N05AX08	Risperidone	os	Risperdal 4 mg cpr	Apd	184,96
N05AX08	Risperidone	os	Risperdal 1 mg/ml 100 ml gtt	Apd	84,49
N05AX08	Risperidone	im	Risperdal 25 mg/2 ml	H	157,41
N05AX08	Risperidone	im	Risperdal 37,5 mg/2 ml	H	203,11
N05AX08	Risperidone	im	Risperdal 50 mg/2 ml	H	253,88
N05AX09	Clotiapina	os	Entumin 40 mg cpr	C	8,25
N05AX09	Clotiapina	os	Entumin 100 mg/ml 10 ml gtt	A	2,94
N05AX09	Clotiapina	im ev	Entumin 40 mg/ml fl	C	12,95
N05AF05	zuclopentixolo	os	Clopixol 10 mg cpr		10,85
N05AF05	zuclopentixolo	os	Clopixol 25 mg cpr		14,96
N05AF05	zuclopentixolo	os	Clopixol 40 mg cpr		12,25
N05AF05	zuclopentixolo	os	Clopixol 20 mg/ml gtt		9,95
N05AF05	zuclopentixolo	im	Clopixol 50 mg/1 ml fl		15,73

Evidenze disponibili

In letteratura è disponibile una revisione sistematica Cochrane¹ che ha valutato l'impiego di zuclopentixolo (5-250 mg) in pazienti schizofrenici.

La revisione ha incluso 18 studi (tutti di durata inferiore a 12 settimane) per un totale di 1578 pazienti. In sintesi:

- 2 studi brevi hanno confrontato zuclopentixolo verso placebo (in totale 74 pazienti) ma non hanno riportato esiti di efficacia (valutazione dello stato globale o mentale); l'unico risultato emerso è stato che il gruppo trattato con zuclopentixolo ha riportato un aumento fino a 5 volte del rischio di effetti extrapiramidali durante il trattamento.
- 10 studi brevi (in totale 478 pazienti) hanno confrontato zuclopentixolo verso altri antipsicotici tipici (aloperidolo, clorpromazina, perfenazina, tiotixene, clorprotixene). Zuclopentixolo sembra meno associato ad un peggioramento dello stato globale dei pazienti rispetto agli altri antipsicotici tipici (N=357, 7 RCTs, RR 0,72, IC da 0,53 a 0,98, NNT 10 IC da 6 a 131) ma non ad un maggiore miglioramento dello stato mentale. Non emerge invece nessuna chiara differenza in termini di effetti avversi, quali disordini a livello di movimento e agitazione generalizzata. Meno pazienti trattati con zuclopentixolo hanno abbandonato nel breve termine (t < 12 settimane) lo studio rispetto a quelli trattati con altri antipsicotici tipici (N = 424, 22% VS 30%, 8 RCTs, RR 0,70 IC da 0,51 a 0,95).

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- 3 studi brevi (in totale 233 pazienti) hanno confrontato zuclopentixolo verso antipsicotici atipici (risperidone, sulphiride) e non hanno evidenziato una maggiore efficacia di zuclopentixolo. Anche l'incidenza di effetti avversi sembra la medesima anche se uno studio verso risperidone riporta una maggiore frequenza di prescrizione di farmaci anti-Parkinson in pazienti trattati con zuclopentixolo (N=98, 1 RCT, RR 1,92 IC da 1,12 a 3,28).

Inoltre 4 studi (complessivamente 140 pazienti) hanno confrontato tra loro la forma cis e trans di zuclopentixolo non evidenziando nessuna differenza tra loro.

In sintesi, dalla revisione sembrerebbe che zuclopentixolo sia associato a una maggiore efficacia rispetto agli antipsicotici tipici (con stessa incidenza di effetti avversi) e ad una uguale efficacia rispetto a risperidone con tuttavia una maggiore frequenza di utilizzo di farmaci antiparkinsoniani. Gli autori della revisione dichiarano che i numerosi problemi metodologici dovuti alla qualità modesta degli studi impongono tuttavia cautela nell'interpretazione dei risultati della revisione in attesa di altri studi che possano confermare o meno l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Una ricerca bibliografica condotta dalla Segreteria Scientifica per reperire gli studi pubblicati dopo la revisione Cochrane ha identificato altri 4 studi (che hanno valutato esiti clinici).

Il primo² ha studiato una popolazione di 39 pazienti che, dopo essere stati trattati in aperto con zuclopentixolo per 6 settimane, sono stati randomizzati alla sospensione o meno del trattamento. I pazienti trattati con placebo mostravano un comportamento più aggressivo rispetto a quelli trattati con il farmaco.

Due studi hanno confrontato zuclopentixolo verso risperidone.

Uno³ ha confrontato l'utilizzo di risperidone depot con zuclopentixolo depot in 115 pazienti affetti da schizofrenia e abuso di sostanze. Dopo 6 mesi di trattamento, risperidone è risultato associato ad un maggiore miglioramento dei pazienti (valutato con minore positività ai test delle urine per sostanze da abuso, migliore punteggio nella scala Positive Negative Syndrome Scale -PNSS- e migliore compliance al programma di disintossicazione).

Il secondo è uno studio post-hoc⁴ in cui sono stati raggruppati i dati di 4 RCT condotti su 757 pazienti con schizofrenia cronica e trattati fino ad 8 settimane con risperidone (4-6 mg/die), aloperidolo (10-20 mg/die), perfenazina (28 mg/die) o zuclopentixolo (38 mg/die). Dall'analisi risulta che risperidone sarebbe più efficace degli altri farmaci nel ridurre il punteggio della PNSS rispetto al baseline (-18,4 vs -13,5; P=0.0013) e più veloce nell'insorgenza dell'effetto antipsicotico (23,8 giorni vs 28,2 giorni). L'ultimo studio⁵ ha confrontato l'impiego di zuclopentixolo orale vs zuclopentixolo depot somministrati per un anno a 46 pazienti schizofrenici e con comportamento violento. Al termine dello studio, nel gruppo trattato con la formulazione depot si è avuta una migliore compliance al trattamento ed una minore incidenza di comportamenti violenti.

La CPF **APPROVA** l'inserimento in PTP della sola formulazione Acuphase®.

Bibliografia

1. Kumar A et al Zuclopentixol dihydrochloride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4 n.CD005474
2. Haessler F, Glaser T, Beneke M, Pap AF, Bodenschatz R, Reis O; Zuclopentixol Disruptive Behaviour Study Group. Zuclopentixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours: discontinuation study. Br J Psychiatry. 2007;190:447-8.
3. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopentixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. Can J Psychiatry. 2006;51:531-9.
4. Glick ID, Shkedy Z, Schreiner A. Differential early onset of therapeutic response with risperidone vs conventional antipsychotics in patients with chronic schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21:261-6.
5. Arango C, Bombín I, González-Salvador T, García-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopentixol in patients with schizophrenia and previous violence. Eur Psychiatry. 2006;21:34-40. Epub 2005 Dec 19.

B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- Richiesta inviata da dott. G. Palazzi, Oncematologia pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 102706 del 20/12/07), per l'autorizzazione al trattamento con **deferasirox** di tre pazienti: **PARERE NON FAVOREVOLE**
 - paziente, affetto da drepanocitosi omozigote, in trasfusione cronica. Paziente non eligibile a chelazione con deferiprone in quanto non registrato per pazienti non talassemici.
 - paziente, affetto da beta talassemia major, trasfusione dipendente dall'età di un anno di vita circa. A gennaio 2007 è stato inserito in un protocollo di studio sperimentale cominciando ad

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

assumere deferasirox, dimostrando buona tolleranza clinica e ottima compliance alla terapia. La richiesta viene effettuata poiché è in fase di conclusione lo studio sperimentale.

- paziente, affetto da drepanocitosi omozigote, in trasfusione cronica. Paziente non eligibile a chelazione con deferiprone in quanto non registrato per pazienti non talassemici, né al trattamento con deferoxamina per cattiva compliance familiare.

Indicazione terapeutica approvata: trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni.

Per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti: in pazienti con altre anemie, in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (<7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati).

La **CRF** ha espresso parere negativo sull'inserimento, specificando che l'utilizzo del farmaco in **pazienti talassemici** può rientrare nel percorso delle malattie rare e quindi può essere richiesta alla specifica commissione.

Poiché le richieste dei pazienti, pervenute riguardano l'impiego di deferasirox in malattie rare, si propone di indicare ai clinici il corretto percorso da seguire per poterne richiedere l'utilizzo in questo ambito (ovvero attraverso la Commissione Malattie Rare della Regione Emilia-Romagna).

- Richiesta inviata da prof. G. Gerunda - Dr.ssa M. R. Iemmolo, Centro Trapianti di fegato e multiviscerale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 102495 del 19/12/2007), per l'autorizzazione al trattamento con **sorafenib** di due pazienti affetti da epatocarcinoma. **PARERE NON FAVOREVOLE**

I dati ad oggi disponibili, sono relativi a uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco vs placebo (studio SHARP) che si proponeva di valutare sorafenib nei pazienti con HCC avanzato (carcinoma epatocellulare avanzato). Tale studio è stato interrotto anticipatamente e i suoi risultati sono stati presentati al meeting ASCO lo scorso mese di giugno 2007.

In letteratura è presente inoltre uno studio di fase I nel quale però i pazienti con questa patologia rappresentavano il 10% di tutta la popolazione (Strumberg D et al Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol 2005; 23:965-72) e uno studio di fase II (valutazione di efficacia, tossicità e farmacocinetica) condotto su 137 pazienti con HCC non operabili dal quale si evince una modesta efficacia di sorafenib (Abou-Alfa GK et al Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24:4293-4300).

Pertanto, si rimane in attesa di dati che siano almeno stati resi ufficiali con una pubblicazione, al fine di poter supportare tale richiesta d'uso fuori indicazione.

La CPF, tuttavia, ritiene utile segnalare al richiedente la possibilità di includere i pazienti nello studio clinico: "Randomized continuation, dose escalation trial of sorafenib in patients with advanced HCC with radiological progression on prior sorafenib treatment" (phase II study, EudraCT number: 2007-000758-30) che risulta ad oggi in corso presso l'Ospedale di Carpi e presso l'Ospedale S.Maria Nuova di Reggio Emilia.

- Richiesta inviata da dr.ssa M. Lorenzetti, Distretto Farmaceutico Territoriale di Carpi (PG 2137 del 10/01/2008), per l'autorizzazione alla fornitura gratuita di **gabapentin** per un paziente affetto da paraplegia post traumatica inveterata complicata da severa sindrome disestesica. **PARERE FAVOREVOLE**

- Richiesta inviata da dott. F. Artioli, Medicina Oncologica, Azienda USL di Modena (PG 4002 del 16/01/2008), per l'autorizzazione all'utilizzo di rituximab fuori indicazione per un paziente affetto da macroglobulinemia di Waldenström. **UTILIZZO NELL'AMBITO DELLA LEGGE 648/96**

Indicazione terapeutica approvata:

Linfoma non-Hodgkin

trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio, chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia.

trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia CVP.

trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Artrite reumatoide

in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

La CPF segnala che l'utilizzo di rituximab per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenstrom è possibile senza che la richiesta rientri nell'uso off-label del farmaco.

Infatti la macroglobulinemia di Waldenstrom può essere compresa nei linfomi non-Hodgkin di immunofenotipo CD 20 positivo.

Pertanto, ai sensi della L.648/96 (aggiornata al 29/05/2007, pubblicata sulla GU n. 129 del 06/06/2007, in allegato), rituximab rientra nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del S.S.N. e pertanto il richiedente ne potrà fare richiesta alla Farmacia Ospedaliera competente avendo cura di segnalare il quantitativo utilizzato al fine di permetterne il monitoraggio.

C. Varie ed eventuali

- Delibere relative al regolamento e al PTP: in via di pubblicazione.
- Bozza della lettera da inviare a cura delle DS a tutti i medici della Provincia di Modena per accompagnare l'invio del Prontuario Provinciale di Modena aggiornato al 31/12/2007.
- Invio di una lettera alle Direzioni Sanitarie Aziendali per chiarire quale sia l'atteggiamento che la CPF deve assumere rispetto a richieste di inserimento di farmaci che fanno parte del Prontuario Ospedale Territorio (PHT) in considerazione del fatto che l'incremento della distribuzione diretta e per conto è uno degli obiettivi in capo alla Direzione Generale dell'ASL di Modena.
- Farmaci non compresi nel PTR che sono stati esclusi dal PTP: valutare se richiederne l'inserimento in PTR alla CRF.
- Inserimento d'ufficio di Spasmex cpr al posto di Buscopan cpr.
- Reinserimento di cabergolina con il solo ATC5 G02CB03.
- Eliminazione dal PTP di pancuronio in quanto eliminato dal PTR per uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio (seduta CRF del 11/10/2007) tale principio attivo è stato eliminato anche dal PTP.
- In primo piano 13/12/2007.
- Richiesta informale di inserimento in PTP di acidi grassi poliinsaturi da parte del Dr Giuseppe Medici.

Cordiali saluti,

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