
Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 20 giugno 2007

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 (17/29): *I. Bonacini, M. Bondi, N. Borelli, N. Carulli, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, G. Cioni, R. Esposito, E. Longinotti, G. Longo, A.M. Marata, P. Nichelli, G. Pinelli, S. Ricci, R. Rossi, S. Santachiara, A. Tassi*

Assenti giustificati (11/29): *C. Andreoli, A. Bertolini, M. Grandi, L. Iughetti, G. Luppi, N. Magrini, S. Maltoni, M. Marazzi, M. Pantaleoni, T. Pesi, L. Richeldi*

Assenti non giustificati (1/29): *V. Zaccarelli*

OGGETTO: **Verbale della riunione della Commissione Provinciale del farmaco di Modena** di mercoledì 13 giugno 2007

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

1. Approvazione del verbale del 29/05/2007

La dr.ssa Di Lorenzo è stata erroneamente segnalata come assente, mentre aveva comunicato l'assenza giustificata.

Recepita la modifica suggerita, il verbale della riunione del 29/05/2007 viene approvato all'unanimità.

2. Presentazione nuova composizione Commissione Provinciale del Farmaco (Delibera n.034 del 20/03/07).

In occasione della seduta inaugurale della Commissione era stata sollevata la richiesta di ottemperare a quanto previsto alla lettera d) della Deliberazione n.034 del 20/03/07 (modifica della composizione della Commissione provinciale del farmaco) che attesta [...] *nel corso della seduta verrà designato, su proposta dei Direttori sanitari aziendali, il Presidente della CPF[...]*.

Tale nomina è stata effettuata dai Direttori Sanitari delle rispettive aziende (Dott. Guerzoni e Dott. Miselli), individuando il prof. Nicola Carulli, Direttore del Dipartimento di Medicina-Interna-Metabolismo quale Presidente della Commissione stessa.

3. Presentazione e discussione della Bozza di Regolamento per la CPF di Modena, documento proposto dal gruppo di coordinamento delle segreterie AVEN

Il Regolamento è stato verificato nelle parti modificate dalla segreteria scientifica e, affinché possa essere adottato nella sua versione definitiva, si rimane in attesa della messa a punto delle due flow-chart relative al percorso per la richiesta di erogazione di farmaco alla CPF e al

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

percorso per le richieste di farmaci off-label. Tali modifiche saranno effettuate a cura del dott. M.De Rosa che avrà cura di portare i lavori nella seduta della segreteria scientifica per poter procedere alla validazione finale in occasione della prossima seduta della CPF.

Come indicato nel Regolamento della CPF di Modena, e confermando le procedure seguite anche dalla precedente commissione, al fine di consentire a tutti i membri di partecipare ai lavori della segreteria, la composizione della stessa viene modificata ogni 6 mesi seguendo la seguente suddivisione:

I semestre (13.06.07-31.12.07)	II semestre (01.01.08-30.06.08)
A.M.Marata	N.Magrini
A.Bertolini	
M.Grandi	G.Cioni
G.Pinelli	S.Ricci
R.Esposito	G.Longo
R.Rossi	A.Tassi
C.Andreoli	N.Borelli
M.Marazzi	G.Luppi
S.Santachiara	M.De Rosa
I.Bonacini_S.Maltoni	I.Bonacini_S.Maltoni
N.Carulli	N.Carulli

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. **Acido neridronico** (NERIXIA[®], 100 mg concentrato per soluzione per infusione fiale)

Richiesta inviata da dott. L.Bernini, Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 91026/2006). **PARERE IN SOSPESO**

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

Il trattamento non porta a guarigione ma controlla i sintomi e la progressione della malattia (malattia ossea di Paget) e ha l'obiettivo di normalizzare il turnover osseo il più a lungo possibile.

Le indicazioni alla terapia sono rappresentate da:

- 1. estensione delle lesioni ossee*
- 2. alto turnover osseo*
- 3. dolore correlato*
- 4. prevenzione o blocco delle complicanze*
- 5. previsione di interventi chirurgici ortopedici per prevenire o ridurre il sanguinamento intraoperatorio*

Quanto sopraesposto rende ragione delle motivazioni cliniche generali che supportano l'uso della terapia medica e dei criteri di inclusione dei pazienti, criteri che per la variabilità tipica della natura stessa della malattia, si rifanno essenzialmente alle indicazioni prima menzionate. [...]

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Note della Segreteria Scientifica:

La richiesta di inserimento in PTO risponde al modello messo a punto dalla CTP.

Indicazione terapeutica approvata: osteogenesi imperfetta, morbo di Paget

Posologia: la dose più comunemente raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno, per 2 giorni consecutivi, per infusione lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. Dosi inferiori possono essere sufficienti per forme meno severe di malattia. L'opportunità di ripetere il ciclo terapeutico andrà valutata dopo non meno di 6 mesi, quando l'effetto terapeutico sul turnover osseo (fosfatemia alcalina sierica) del primo ciclo si sarà completamente espresso.

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: 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
M05BA02	clodronato	ev/im	osteolisi tumorale. Mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale
M05BA03	pamidronato	ev	affezioni associate ad aumento dell'attività osteoclastica: ipercalcemia indotta da tumore; lesioni osteolitiche in pazienti con metastasi ossee associate a carcinoma della mammella; mieloma multiplo al III stadio
M05BA08	acido zoledronico	ev	prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.

- In Prontuario Terapeutico Regionale acido neridronico fiale non è presente, di seguito i bifosfonati presenti in PTR:

M05BA01 Acido etidronico os A/42
M05BA02 Acido clodronico os, ev, im A/42, A/42, C
M05BA03 Acido pamidronico ev H OSP1
M05BA04 Acido alendronico os A/79
M05BA07 Risedronato sodico os A/79
M05BA08 Acido zoledronico ev H OSP1, H OSP2

Tra quelli presenti in regione l'acido risedronico, l'acido etidronico e l'acido zoledronico (ACLASTA® 5 mg soluz. per infusione ev 1 flacone 100 ml, A.I.C. 5/12/2006) sono quelli che presentano l'indicazione al trattamento della malattia ossea di Paget.

- E' previsto monitoraggio intensivo AIFA.
- Valutazione costi:

principio attivo	dosaggio	cicli di trattamento previsti	Costo (IVA inclusa)_da CODIFA
a. neridronico	100 mg, fiala da 8 mL	1 fiala/die per 2 giorni	€ 84,55 (la confezione da due fiale)
a. zoledronico	flaconcino da 4 mg, soluzione per ev	1 fiala/die (eventualmente da ripetere ogni ¾ settimane)	€ 373,58

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

a. pamidronico	flaconcino da 15-30-60-90 mg, soluzione per ev	1 fiala/die	€ 26,04-51,73-99,93-150,97. La dose totale di disodio pamidronato da usare per un ciclo di trattamento (90 mg) dipende dai livelli di calcio sierico iniziali del paziente. La dose totale di disodio pamidronato può venire somministrata in un'unica infusione o con infusioni multiple in 2-4 giorni consecutivi. Dosi più elevate non migliorano la risposta clinica.
----------------	--	-------------	---

Il morbo di Paget è una malattia cronica dello scheletro adulto nella quale aree localizzate di tessuto osseo diventano iperattive, con sostituzione della normale matrice con la formazione di osso deformato. Gli aspetti radiologici caratteristici sono l'aumentata densità ossea, l'ispessimento della corticale, l'incurvamento e l'accrescimento esagerato, mentre i dati di laboratorio caratteristici si riscontrano nell'elevazione della fosfatasi alcalina sierica: il trattamento farmacologico influenza il flusso di ioni minerali con la soppressione dell'attività delle cellule ossee. [1]

Gli studi relativi all'acido neridronico, attualmente disponibili, si riferiscono il primo a uno studio, in aperto, condotto su 83 pazienti affetti da morbo di Paget, randomizzati a quattro dosaggi diversi di trattamento con acido neridronico (25,50,100,200 mg) per più di 2 giorni, seguiti da un follow-up di 6 mesi. La risposta al trattamento era prevista se il trattamento con acido neridronico induceva una parziale risposta in più del 90% dei pazienti e una risposta completa in oltre il 50% dei pazienti per quanto riguarda i valori sierici della fosfatasi alcalina. Un mese dopo la terapia, nel gruppo a più alto dosaggio (200 mg) la percentuale di pazienti che avevano mostrato una parziale o una risposta completa sono stati, rispettivamente, il 94,7% e 64,7%. Inoltre, sempre in questo gruppo la diminuzione al nadir (-56,5%) è risultata statisticamente significativa rispetto agli altri tre gruppi di trattamento ($p=.05$). La somministrazione di acido neridronico ha comportato un aumento della temperatura corporea insieme a una sindrome simil influenzale (sintomi osservati su 16 pazienti, con remissione entro 4 giorni). [2]

Il secondo studio [3] ha valutato l'efficacia della somministrazione parenterale di acido neridronico alla dose di 200 mg in 32 pazienti affetti da morbo di Paget, di cui una parte non erano mai stati trattati con bifosfonati, l'altra parte non aveva ottenuto risultati soddisfacenti (nuovo evento a 6 mesi dall'ultima somministrazione di clodronato). La risposta al trattamento, definita come la riduzione dei livelli sierici di fosfatasi alcalina di almeno il 50% durante i 12 mesi di follow-up, si è ottenuta in 27 pazienti (84,4%), senza tuttavia riscontrare differenze significative nella modalità di infusione giornaliera o in due giornate di terapia.

Bibliografia:

- [1] Manuale Merck: http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez05/0580514.html_ultimo accesso 28.11.06
- [2] Adami S et al Short-term intravenous therapy with neridronate in paget's disease. *Clinical and experimental rheumatology* 2002; 20: 55-58
- [3] Filippon P. et al. Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 1998; 23(6):543-48

Essendo l'acido neridronico non presente a livello del prontuario terapeutico regionale (PTR), non può essere inserito direttamente, ma solo su decisione della Commissione Regionale del farmaco. I farmaci attualmente in uso nel PTR, la cui indicazione registrata è il trattamento della malattia ossea di Paget, sono l'acido neridronico e l'acido etidronico: per questi principi attivi l'inserimento dipende direttamente dalla Commissione Provinciale del farmaco di Modena.

2. **Deferasirox** (EXJADE[®], 500 mg cpr riv.)

Richiesta inviata da dott. A.Pietrangelo, Malattie Eredometaboliche¹ (PG 39234/2007). - dott. P.Alfieri, Ematologia², Azienda Osp.-Universitaria di Modena (PG 18242/2007). **PARERE IN SOSPESO**

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

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

¹ [...] il sovraccarico di ferro è la causa principale di morbilità a mortalità nei pazienti trasfusione-dipendenti, quali per esempio i pazienti affetti da beta-talassemia major. Le possibilità terapeutiche sino ad oggi prevedono l'utilizzo della deferoxamina in infusione sottocutanea continua quotidiana per almeno 10 ore/giorno per 5/7 giorni/settimana o, in alternativa, l'utilizzo del deferiprone, per via orale, in 3 somministrazioni giornaliere. Entrambi questi farmaci, per quanto efficaci e in genere ben tollerati, presentano una serie di limitazioni all'utilizzo continuativo tra le quali le possibili reazioni avverse, la scarsa compliance alla infusione sottocutanea e alla pluri-somministrazione giornaliera, la necessità di monitoraggio periodico dei possibili effetti tossici etc.

Il deferasirox (EXJADE®) recentemente approvato sia dall'EMA che dalla Commissione Italiana e autorizzato all'entrata in commercio, sembra offrire una valida alternativa terapeutica.[...]

². In pazienti con sindrome mielodisplastica, mielofibrosi idiopatica, emoglobinopatie ed aplasia midollare, affetti da sovraccarico marziale post-trasfusionale, la disponibilità di un nuovo chelante orale del ferro con un consistente profilo di efficacia e tollerabilità costituisce una importante innovazione terapeutica, soprattutto laddove la terapia parenterale o sottocutanea standard trovasse controindicazione per via della bassa conta piastrinica o risultasse inadeguata per la scarsa compliance del paziente

Note della Segreteria Scientifica:

La richiesta di inserimento in PTO risponde al modello messo a punto dalla CTP.

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)

Posologia: il trattamento deve essere iniziato e mantenuto da medici esperti nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni. Si raccomanda di iniziare il trattamento dopo la trasfusione di circa 20 unità (circa 100 ml/kg) di globuli rossi concentrati o quando si evidenzia con il monitoraggio clinico la presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es. ferritina sierica >1.000 mcg/l).

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: centralizzata EMA 28/08/06, rilasciata in Italia 30/03/07

In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

V03AC01	Deferoxamina mesilato	im	Desferal 500 mg/5 ml fl	trattamento dell'accumulo cronico di ferro
V03AC02	Deferiprone	os	Ferriprox 100 mg cpr riv	trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferoxamina è controindicata o non adeguata.

- In Prontuario Terapeutico Regionale deferasirox non è presente
- Non è previsto monitoraggio intensivo AIFA.

La CPF, premesso che

- il principio attivo richiesto non è attualmente presente nel prontuario terapeutico regionale
- la richiesta risulta meritevole di valutazione a livello regionale,

AVRÀ CURA DI INOLTRE con letteratura e motivazione clinica allegate, alla segreteria della Commissione regionale del farmaco (CRF), la richiesta di inserimento nel PTR, per una opportuna valutazione della stessa.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

3. **Omalizumab** (XOLAIR[®], 150 mg soluz. iniett. sottoc.)

Richiesta inviata da dott. P.Roversi, Mal. Apparato Resp, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 4045/2006). **PARERE IN SOSPESO**

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

La Clinica di Malattie dell'Apparato respiratorio del Policlinico ha iniziato ad utilizzare nei mesi scorsi il farmaco (prima della commercializzazione) in 5 pazienti affetti da asma grave steroide sistemico-dipendenti: la ditta Novartis aveva fornito il farmaco secondo un protocollo di studio e la modalità "per uso compassionevole". [...] Si richiede pertanto l'inserimento dello stesso nel prontuario terapeutico del Policlinico al fine di potere concludere le terapie iniziate ed eventualmente iniziare nuovi cicli di terapia per nuovi pazienti aventi le caratteristiche idonee per tale trattamento.

Note della Segreteria Scientifica:

La richiesta di inserimento in PTO risponde al modello messo a punto dalla CTP.

Indicazione terapeutica approvata: per migliorare il controllo dell'asma quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti adulti ed adolescenti (dai 12 anni di età in poi) con asma allergico grave

Posologia: la dose appropriata e la frequenza di somministrazione sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/ml), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione 75-375 mg in 1-3 iniezioni.

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: centralizzata EMEA 25/10/05, rilasciata in Italia 09/11/06

In PTO non sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica.

- In Prontuario Terapeutico Regionale omalizumab è stato inserito il 23 novembre 2006. L'AIFA ha classificato il farmaco in H/OSP1 con un prezzo di cessione agli ospedali di € 369,60 per 1 flaconcino da 150 mg, con uno sconto del 10% alle strutture pubbliche stabilito in negoziazione del prezzo. L'omalizumab è stato ammesso alla rimborsabilità per un tempo determinato, ai sensi del comma 20 dall'art. 85 della legge n.388/2000. Precisamente, il farmaco è stato ammesso alla rimborsabilità per un periodo di 18 mesi, al termine del quale il suo profilo di efficacia sarà riesaminato in base agli ulteriori studi condotti dalla ditta, ai fini della conferma definitiva della sua erogabilità a carico del Servizio sanitario nazionale. L'AIFA ha anche approvato una scheda di prescrizione nella quale sono individuati i requisiti di eleggibilità dei pazienti al trattamento con omalizumab.

In base a quanto sopra, le sperimentazioni cliniche per produrre le prove di efficacia richieste sono a carico della ditta produttrice e le quantità di farmaco necessarie a questo scopo devono essere fornite gratuitamente dalla ditta stessa, in aggiunta agli altri oneri di una sperimentazione clinica sponsorizzata, mentre il farmaco è rimborsato dal SSN per pazienti che ne fanno un uso soltanto terapeutico al di fuori di un contesto di ricerca.

Ciò premesso, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR, e che la prescrizione del farmaco debba essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione della scheda AIFA qui riportata. La farmacia interna provvede alla dispensazione del farmaco verificando la compilazione della scheda di prescrizione.

- E' previsto monitoraggio intensivo AIFA (richiesta motivata personalizzata mediante scheda AIFA)

La CPF, in assenza del prof. Richeldi, ritiene opportuno **RIMANDARE** la discussione del farmaco in oggetto, all'o.d.g. della prossima seduta della commissione.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

4. **Pegaptanib** (MACUGEN[®], 0,3 mg soluz. iniettabile)

Richiesta inviata da dott. A.Bartolino, Oculistica, Nuovo Ospedale di Sassuolo, Azienda USL di Sassuolo (PG 34109/2007). **PARERE NON FAVOREVOLE**

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

[...]Attualmente nel nostro Ospedale non è usato, ma abbiamo una lista di pazienti affetti dalla patologia sopraindicata ed elettiva per uso di Macugen. Come si evince dalla bibliografia e dall'uso della molecola nel mondo questa sostanza produce un ottimo risultato clinico con recupero parziale di capacità visiva. La molecola costituisce, rispetto agli attuali standard farmacologici, una nuova opzione terapeutica per il trattamento della forma neovascolare della degenerazione maculare legata all'età (AMD). L'efficacia si basa sulla stabilizzazione ed il miglioramento dell'acuità visiva anche in pazienti che non traggono benefici dagli attuali trattamenti disponibili.

I criteri di inclusione del paziente nel protocollo di trattamento sono positività dell'esame Fluorangiografico (FAG), dell'analisi della regione maculare con tomografia a coerenza ottica (RTA) e campo visivo computerizzato della regione maculare (CVC).

Deve essere somministrato una volta ogni 6 settimane (da 6 a 9 iniezioni all'anno) attraverso iniezione intravitreale nell'occhio da trattare. [...]

Note della Segreteria Scientifica:

La documentazione presentata, risponde al modello messo a punto dalla CTP.

Indicazione terapeutica approvata: trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età.

Posologia: il trattamento deve essere effettuato solo attraverso iniezione intravitreale e l'iniezione deve essere effettuata da oftalmologi esperti in iniezioni intravitreali. Deve essere somministrato 1 volta ogni 6 settimane (9 iniezioni all'anno) attraverso iniezione intravitreale nell'occhio da trattare..

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: centralizzata EMEA 31/01/06, rilasciata in Italia 05/10/06

In PTO non sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica.

- In Prontuario Terapeutico Regionale pegptanib non è presente; nel verbale della riunione della Commissione Regionale del Farmaco del 22 marzo u.s. è riportato: "Bevacizumab, uso off label in oculistica: verrà formulata una richiesta da parte della CRF all'AIFA di inserimento del farmaco nell'elenco di farmaci soggetti alla legge 648/96", e nel verbale della riunione della CRF del 19 aprile u.s. si raccomanda di non anticiparne l'inserimento locale del farmaco essendo in corso di valutazione, ai fini dell'aggiornamento del prontuario terapeutico regionale.

La CPF **NON APPROVA** l'inserimento di pegaptanib (Macugen[®]) nel prontuario terapeutico di Modena. 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.

B. RICHIESTE PER SINGOLI PAZIENTI

1. Richiesta di parere sull'appropriatezza del **percorso di duodopoterapia** in paziente affetto da malattia di Parkinson complicata da dott. G.Greco, Neurologia, Azienda USL di Carpi. **PARERE FAVOREVOLE**

[...] si espone il caso clinico, per le seguenti domande:

- *il farmaco è molto costoso: una cassetta di duodopa costa 97,47 euro*

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- è un farmaco in fascia H
- è somministrata da una pompa infusiva [...]
- il farmaco non è stato approvato dalla FDA, ma dall'Agenzia Europea si [...]

La CPF esprime **PARERE FAVOREVOLE** ad autorizzare la somministrazione di duodopa in questo paziente.

2. Richiesta inviata da dott. S.Santachiara, Farmacia Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 46242/2007) per l'autorizzazione all'uso di **lenalidomide** in due pazienti affetti da sindrome del 5-q (mielodisplasia): richiesta inoltrata alla farmacia interna dal reparto di ematologia per l'autorizzazione all'uso del farmaco estero Revlimid®.

PARERE FAVOREVOLE

La CPF **APPROVA** la richiesta di acquisto del farmaco estero lenalidomide (Revlimid).

Cordiali saluti,

prof. Nicola Carulli – Presidente

dr.ssa Isabella Bonacini – Segreteria Scientifica