
Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 19 luglio 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 (19/29): I. Bonacini, G. Benedetto, N. Carulli, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, G. Cioni, R. Esposito, M. Grandi, E. Longinotti, G. Longo, G. Luppi, M. Marazzi, P. Nichelli, M. Pantaleoni, T. Pesj, G. Pinelli, S. Ricci, L. Richeldi, R. Rossi

Come da comunicazione da parte della Direzione Aziendale dell'Ausl di Modena, essendo stata collocata a riposo la coord. Infermieristica Zaccarelli Vanna, è stato individuato come sostituto il coord. Giuseppe Benedetto (Sit Aziendale)

Assenti giustificati (9/29): C. Andreoli, A. Bertolini, N. Borelli, L. Iughetti, N. Magrini, S. Maltoni, A.M. Marata, S. Santachiara, A. Tassi

Assenti non giustificati (1/29): M. Bondi

OGGETTO: **Verbale della riunione della Commissione Provinciale del farmaco di Modena** di martedì 17 luglio 2007

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

1. Approvazione del verbale del 13/06/2007

Il verbale della riunione del 13/06/2007 viene approvato all'unanimità.

2. 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, dopo avere preso visione delle flow-chart relative ai percorsi da seguire nella richiesta di farmaco non in Prontuario provinciale e nella richiesta di medicinale per indicazione non registrata dal Ministero della Salute, opportunamente corrette secondo le indicazioni raccolte nella precedente seduta, all'unanimità è stato approvato.

E' stato ulteriormente condivisa la possibilità di rendere tale regolamento pubblico, inserendolo sul sito del CeVEAS, nell'area dedicata al Prontuario terapeutico.

Il dott. M. Grandi, per impegni di Direttore del Dipartimento di Medicina e di Direttore di U.O.C, non potrà più partecipare alle riunioni della Segreteria Scientifica. Pertanto, in accordo con il prof. Carulli è stato individuato come sostituto il dott. G. Cioni.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. **Dasatinib** (SPRYCEL[®], 20, 50, 70 mg cpr riv)

Richiesta inviata da prof. G.Torelli, Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 56263/2007). **PARERE IN SOSPESO**

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

L'efficacia di dasatinib è stata dimostrata, in pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib mesilato nelle diverse fasi di malattia della Leucemia Mieloide Cronica e della leucemia Linfoblastica Acuta con positività del cromosoma Philadelphia, nell'ambito di 6 studi clinici, di cui uno di fase I e cinque di fase II.[...]

Note della Segreteria Scientifica:

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

Indicazione terapeutica approvata: trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato. E' anche indicato per il trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+)

Posologia: la dose raccomandata è 70 mg 2 volte al giorno (BID), somministrata per via orale al mattino e alla sera, con o senza cibo.

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: procedura di mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia 16/05/07

In PTO sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica:

L01XE01	Imatinib	os	LMC con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+) di nuova diagnosi, LMC Ph+ in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica recidivante o refrattaria come monoterapia; tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST) maligni non operabili e/o metastatici.
L01XE03	Erlotinib	os	trattamento carcinoma polmonare non a piccole cellule (dopo fallimento di almeno un regime CT) e carcinoma pancreatico
L01XE04	Sunitinib	os	trattamento tumori stromali tratto gastrointestinale (GIST) non operabili e/o metastatici dopo fallimento di un trattamento con imatinib mesilato e trattamento carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2
L01XE05	Sorafenib	os	trattamento carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2

- In PTR sono presenti imatinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib ma non dasatinib
- Non è previsto monitoraggio intensivo AIFA

Dalla letteratura disponibile, sono presenti 6 studi (uno di fase I e 5 di fase II, per un totale di 511 pazienti affetti da LMC, LLA con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) resistenti o intolleranti a precedente trattamento con imatinib): per quattro di questi non è stato previsto un gruppo di controllo e l'obiettivo è stato quello di verificare l'efficacia e la sicurezza di dasatinib alla dose di 70

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

mgx2/die. E' stato possibile modificare il dosaggio del farmaco in oggetto, in caso di mancata risposta o di elevata tossicità. [1]

I risultati degli studi sono stati stratificati per grado di stadiazione della malattia (sono riportati tre studi di fase II):

	Fase cronica (n=186)	Fase accelerata (n=107)	Fase blastica (n=74)
Risposta ematologica completa	90% (95% IC, 85,1%-94,2%)	33%	26%
Risposta citogenetica completa	39%	22%	27%

E' stato condotto un unico studio di confronto [2], di cui al momento sono disponibili solo dati parziali su 150 pazienti affetti da LMC in fase cronica e resistenti a trattamento con imatinib, i cui pazienti sono stati randomizzati (2:1) a dasatinib 70 mgx2/die vs imatinib 800 mg/die (alte dosi); l'obiettivo è stato di verificare l'efficacia del farmaco sperimentale attraverso la valutazione della risposta completa citogenetica (alla settimana 12: 45% vs 21% rispettivamente per il gruppo di trattamento con dasatinib e imatinib).

Da ciò, gli autori ritengono che dasatinib sia più efficace e meglio tollerato rispetto alle alte dosi utilizzate di imatinib.

Sono presenti altri dati parziali su due studi clinici, di fase III (CA1800034, CA1800035) [3,4], presentati al convegno ASCO 2007 sottoforma di abstract, che hanno valutato 1271 pazienti affetti da LMC in fase cronica.

Uno studio (CA1800035), di non inferiorità, ha previsto due bracci di trattamento con dasatinib 140 mg/die somministrato in una o due dosi al giorno (modificabili in caso di mancata risposta o di elevata tossicità) al fine di confrontare la risposta completa ematologica e citogenetica che non ha riportato significative differenze tra i due gruppi di trattamento.

L'altro studio (CA1800034), ha invece previsto due differenti dosaggi da 100 mg a 140 mg (somministrati in una o due dosi al giorno, modificabili in caso di mancata risposta o di elevata tossicità) per confrontare la risposta completa ematologica e citogenetica oltre all'ottimizzazione del dosaggio. La durata della risposta citogenetica e della sopravvivenza libera da malattia sono stati simili nei diversi trattamenti previsti dallo studio. Dasatinib alla dose di 100 mg/die sembra offrire un migliore rapporto rischio/beneficio nella tipologia di pazienti arruolati.

Bibliografia:

[1] Dasatinib (*Sprycel*) for CML and Ph+ALL. The Medical Letter 2007; 49(1252):6-7

[2] Shah NP et al Dasatinib (D) vs high dose imatinib (IM) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) resistant to imatinib. Results of CA180017 START-R randomized trial. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 6507

[3] Dombret H et al. Dasatinib 140 mg qd vs 70 mg bid in advanced-phase CML or PH(+) ALL resistant or intolerant to imatinib: results from a randomized, phase-III trial (CA180035). Abstract no. 0859. 10 June 2007, 12th Congress of European Haematology, organised by the European Haematology Association (EHA), Vienna, Austria.

http://www.parthen-impact.com/eventure/welcome.do?type=public&congress=6_07EHA
(ultimo accesso 10 luglio 2007)

[4] Hochhaus A, et al. Dasatinib dose and schedule optimization in chronic-phase cml resistant or intolerant to imatinib: results from a randomized phase-III trial (CA180034). Abstract no. 0359 9 June 2007, 12th Congress of European Haematology, organised by the European Haematology Association (EHA), Vienna, Austria.

http://www.parthen-impact.com/eventure/welcome.do?type=public&congress=6_07EHA
(ultimo accesso 10 luglio 2007)

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

2. **Metformina/Pioglitazone** (COMPETACT[®], 15 mg + 850 mg cpr riv)

Richiesta inviata da dr.ssa A.V.Ciardullo, Medicina Interna, Azienda USL di Modena, Ospedale di Carpi (PG 51389/2007). **PARERE IN SOSPESO**

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

La combinazione di farmaci con differenti meccanismi di azione complementari migliora il controllo glicemico nel lungo tempo e può ridurre i rischi di complicazioni cardiovascolari.

Sia pioglitazone che metformina riducono l'insulino-resistenza tramite meccanismi cellulari diversi, ed il sinergico meccanismo dei due farmaci produce un efficace e sostenuto controllo dell'iperglicemia senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La combinazione di pioglitazone e metformina fornisce benefici clinici aggiuntivi e vantaggi dal punto di vista dell'efficacia clinica oltre al controllo glicemico, come miglioramento della dislipidemia diabetica, marker di rischio aterosclerotico (es. marker di infiammazione) ed eventi cardiovascolari. La combinazione dei due farmaci dal punto di vista della sicurezza riduce la percentuale e la severità degli effetti collaterali.

Note della Segreteria Scientifica:

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

Indicazione terapeutica approvata: trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.

Posologia: la dose usuale è di 30 mg/die di pioglitazone più 1.700 mg/die di metformina cloridrato (questo dosaggio viene raggiunto con l'assunzione di una compressa da 15 mg/850 mg due volte al giorno). Deve essere presa in considerazione la titolazione della dose di pioglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima che il paziente passi al trattamento con Competact.

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: centralizzata EMEA 28/07/06, rilasciata in Italia 26/04/07

In PTO sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica:

A10BD01	Fenformina/Glibenclamide	os
A10BD02	Metformina/Glibenclamide	os
A10BD03	Rosiglitazone/Metformina	os

- In Prontuario Terapeutico Regionale sono presenti:

A10BD02	Metformina/Clorpropamide	os
A10BD02	Metformina/Glibenclamide	os
A10BD03	Rosiglitazone/Metformina	os
A10BG02	Rosiglitazone	os
A10BG03	Pioglitazone	os

- Non è previsto monitoraggio intensivo AIFA (richiesta motivata personalizzata mediante scheda AIFA)

Un articolo pubblicato sul New England Journal of Medicine, basato sull'analisi dei dati provenienti da 42 studi clinici ha evidenziato che in 15500 pazienti trattati con rosiglitazone, si è verificato un modesto incremento del rischio di infarto miocardico e morte cardiovascolare. A questo è seguita un'analisi ad interim non programmata dello studio RECORD (trial randomizzato, in aperto, sponsorizzato, di non inferiorità, con l'obiettivo di valutare la sicurezza cardiovascolare di rosiglitazone) che ha portato un'evidenza di un incremento statisticamente significativo del rischio di insufficienza cardiaca.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Sulla base di questi dati, sommati a quelli della precedente metanalisi, il rosiglitazone appare associato ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca.

Essendo questi dati di recente pubblicazione (comunicato stampa EMEA del 23/05/07), ed essendo il rapporto rischio-beneficio non ben definito si ritiene opportuno attendere ulteriori conferme ai dati soprariportati, soprattutto al fine di escludere un eventuale effetto di classe.

I singoli principi attivi, pioglitazone e metformina sono comunque entrambi disponibili (il pioglitazone per la dispensazione diretta), per cui in caso di effettiva necessità si può ricorrere al loro uso in terapia.

Pertanto la CPF sospende la richiesta di inserimento di metformina/pioglitazone nel PT 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 4045/2007). **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.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

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 sospende la richiesta di inserimento di omalizumab (Xolair®) nel prontuario terapeutico di Modena, e propone di autorizzarne l'uso per singoli pazienti previa compilazione di una scheda terapeutica (da inoltrare alla CPF, in allegato) relativamente alla risposta clinica del paziente (in caso di nuovo trattamento) o con i dati di efficacia raccolti (in caso di proseguimento della terapia).

4. **Tegafur/Uracile** (UFT®, cps rigide)

Richiesta inviata da dr.ssa S.Messinese, Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 48349/2007). **PARERE FAVOREVOLE**

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

UFT, in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico, si è dimostrato efficace quanto il 5-FU in bolo e.v. sia in termini di risposta che di sopravvivenza, ed ha, rispetto a questo, i vantaggi della somministrazione orale, del dosaggio unico, del miglior profilo di tollerabilità. Anche rispetto all'altra fluoropirimidina orale, la capecitabina, ha dimostrato efficacia simile e miglior profilo di tollerabilità, in particolare risultano meno frequenti la Sindrome mano-piede e la cardiotossicità

Note della Segreteria Scientifica:

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

Indicazione terapeutica approvata: trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon retto in combinazione con calcio folinato

Posologia: la dose di Uft è di 300 mg/m²/die di tegafur e 672 mg/m²/die di uracile associata a 90 mg/die di calcio folinato per os, somministrato in tre dosi refratte (preferibilmente ogni 8 ore). Il calcio folinato deve essere somministrato contemporaneamente all'Uft. Le dosi devono essere assunte almeno un'ora prima o un'ora dopo i pasti per 28 giorni consecutivi.

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: procedura di mutuo riconoscimento, rilasciata in Italia 28/01/02

In PTO sono presenti farmaci nella stessa categoria terapeutica (analoghi della pirimidina):

L01BC01 Citarabina	ev
L01BC02 Fluorouracile	ev
L01BC05 Gemcitabina cloridrato	ev
L01BC06 Capecitabina	os

- In Prontuario Terapeutico Regionale tegafur uracile è stato inserito
- Non è previsto monitoraggio intensivo AIFA

La CPF approva la richiesta di inserimento di Tegafur/Uracile (UFT®) nel prontuario terapeutico di Modena.

5. **Temoporfin** (FOSCAN®, 4 mg/ml fiale)

Richiesta inviata da dr.ssa S.Cesari, Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 50738/2007). **PARERE SOSPESO**

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

Foscan-PDT è una metodica minimamente invasiva che, generando un danno vascolare preserva il tessuto connettivale sottostante, consentendo la conservazione funzionale dell'organo. Permette la

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

terapia di lesioni chirurgicamente inaccessibili e di quelle già precedentemente trattate per le quali non esiste un'alternativa valida. Non causa tossicità cumulativa/sistemica e può essere ripetuto per massimizzare i benefici. Laddove non sia possibile la remissione completa della patologia ne riduce i sintomi, garantisce un buon controllo locoregionale, aumentando significativamente la quantità di vita residua e garantendone la qualità.

Note della Segreteria Scientifica:

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

Indicazione terapeutica approvata: trattamento palliativo di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti ad un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica.

Posologia: somministrazione attraverso una cannula endovenosa posizionata in una grande vena prossimale dell'arto, preferibilmente nella fossa antecubitale, in una singola iniezione endovenosa lenta su un arco di tempo non inferiore a 6 minuti. La dose è di 0,15 mg/Kg di peso corporeo.

Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: centralizzata EMEA 24/10/01, rilasciata in Italia 26/09/05

In PTO non sono presenti farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica

- In Prontuario Terapeutico Regionale temoporfin non è presente
- E' previsto monitoraggio intensivo AIFA

La CPF non può decidere relativamente alla richiesta di inserimento di temoporfin (FOSCAN[®]) nel prontuario terapeutico di Modena, e stabilito che recentemente il cetuximab ha ottenuto l'allargamento delle indicazioni per l'uso in associazione con radioterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato, propone di richiedere la valutazione da parte della CRF dei sopraindicati principi attivi per la sola indicazione richiesta.

B. RICHIESTE PER SINGOLI PAZIENTI

1. Richiesta inviata da dott. D. Bonucchi, Terapia intensiva nefrologica e Trapianto renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 88600 del 30/10/06) per la prescrizione di **leflunomide** (ARAVA[®]) limitatamente ai pazienti trapiantati di rene portatori di infezione da Polyoma BK nelle urine.
PARERE FAVOREVOLE

Indicazione terapeutica approvata: trattamento di pazienti adulti affetti da

- artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- artrite psoriasica attiva.

Posologia: la terapia con leflunomide deve essere avviata con una dose iniziale di 100 mg una volta al giorno, per 3 giorni. La dose di mantenimento raccomandata per l'artrite reumatoide è da 10 a 20 mg una volta al giorno. La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg una volta al giorno per i pazienti con artrite psoriasica.

Normalmente l'effetto terapeutico si instaura dopo 4-6 settimane di trattamento e può ulteriormente migliorare dopo 4-6 mesi.

Non è previsto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza renale lieve.

Non è presente nel Prontuario Terapeutico di Modena.

La leflunomide, inibitore della sintesi delle pirimidine, è un profarmaco il cui metabolita attivo, un malonitrilamide denominato A77 1726, raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 6-12 ore; ha una lunga emivita (circa 2 settimane) alla quale contribuisce in parte il circolo entero-epatico cui è sottoposto. L'escrezione avviene per il 48% con le feci come A77 1726 e per 43% con le urine prevalentemente come acido ossanillico. [1]

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Questo farmaco ha trovato un impiego per la nefropatia da polyomavirus nel trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di rene. Non ci sono, tuttavia, studi a supporto dell'efficacia del trattamento, che siano stati condotti utilizzando un gruppo di controllo adeguato (pazienti trattati con solo terapia immunosoppressiva affetti da BK virus). Il farmaco risulta essere epatotossico [2]

La particolarità nella farmacologia di questo farmaco è legata al suo duplice meccanismo d'azione, sia come agente immunosoppressivo che come antivirale (*in vitro* e negli animali). [3]

Dalla letteratura scientifica, sono stati individuati tre studi di cui due sono revisioni di articoli. Le dosi utilizzate di leflunomide sono state inizialmente di 100 mg/die (come dose carico) per 5 giorni, seguiti da un range di 20-60 mg/die con un target di concentrazione plasmatica di 50-100 µg/mL. I trattamenti concomitanti sono stati permessi solo per quanto riguarda i corticosteroidi (prednisone) e tacrolimus (a dosi ridotte rispetto alla normale pratica clinica), mentre il micofenolato è stato sospeso. La riduzione dell'infezione è avvenuta solo in quei soggetti che hanno riportato valori di concentrazione plasmatici superiore a 40 µg/mL. I casi trattati hanno dimostrato una certa stabilità della funzione renale e una clearance della viremia con la sola riduzione del trattamento immunosoppressivo.[3]

In una coorte di 31 pazienti affetti da BK virus dopo trapianto renale[4], trattati con leflunomide in monoterapia e in combinazione con cidofovir (0.25 mg/Kg EV ogni settimana) non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa nella diminuzione della carica virale di BK virus nel sangue e nelle urine tra i due gruppi confrontati (P=.825 e P=.551, rispettivamente).[4,5]

Il corretto dosaggio di leflunomide (tuttora maggiore rispetto alla dose prevista per il trattamento dell'artrite reumatoide) deve ancora essere stabilito, tuttavia sembra il farmaco al momento più adatto non determinando la nefrotossicità propria del cidofovir. Mancano tuttavia studi relativi al farmaco in oggetto sul lungo termine relativamente alla reale efficacia nella riduzione della carica virale nel sangue e nelle urine di BK virus.[5]

Bibliografia:

[1] Informazioni sui Farmaci - Anno 2000 - Numero 4

[2] Goodman&Gilman's pharmacology 11th edition

http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=951727_ultimo accesso 21.11.06

[3] Hariharan S. et al BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney International* 2006; 69: 655-62

[4] Josephson M.A. et al. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infectious Disease* 2006; 8: 95-101

[5] Josephson M.A. et al. Treatment of renal allograft Polyoma BK Virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; 81: 704-710

La CPF approva la richiesta di prescrizione di leflunomide (Arava®) limitatamente ai pazienti trapiantati di rene portatori di infezione da Polyoma BK nelle urine.

2. Richiesta inviata da dr.ssa A.M.Savazzi, Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 9533/2007) per l'autorizzazione all'uso e al rimborso del farmaco **micofenolato mofetile** (CELL-CEPT®) in associazione a tacrolimus per i pazienti trapiantati di rene, rene-pancreas e solo pancreas residenti a Modena e provincia. **PARERE IN SOSPESO**

[...]Chiedo autorizzazione all'uso e al rimborso del farmaco Micofenolato mofetile (CELL-CEPT) in associazione con Tacrolimus per i pazienti trapiantati di rene, rene-pancreas e solo pancreas residenti a Modena e in provincia di Modena seguiti dall'ambulatorio della nostra Divisione (attualmente 20 pazienti). La posologia varia da 500 mg a 2 g al di.

I pazienti extraprovinciali sempre seguiti dal nostro ambulatorio a cui è stata prescritta la sopradetta associazione sono attualmente 19. Tale numero è destinato nel tempo ad aumentare.

Chiedo pertanto di farci da tramite affinché venga inserito nell'elenco previsto dalla legge 23/12/1996 n°648 l'utilizzo del Micofenolato Mofetil (CELLCEPT) in associazione con Tacrolimus come terapia antirigetto per i pazienti trapiantati di rene.

L'associazione Tacrolimus e Micofenolato mofetile è di uso abituale e consolidato negli anni.

Il micofenolato mofetile è un farmaco immunosoppressore indicato "in associazione con la ciclosporina e i corticosteroidi per la profilassi del rigetto acuto di trapianto allogenico di rene, cuore o fegato".

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Tacrolimus è registrato per il trattamento della profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogenico di fegato, rene o cuore.

L'associazione con micofenolato (MMF) è attualmente proposta al fine di limitare l'uso di corticosteroidi (CsA) e di conseguenza lo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolari come il diabete, ipertensione e iperlipidemia. Dalla letteratura disponibile, è presente un breve studio randomizzato, a gruppi paralleli in aperto della durata di 6 mesi condotto su 833 pazienti trapiantati di rene. Lo scopo dello studio è stata la valutazione della sospensione di MMF o CsA dopo tre mesi di terapia con un regime multiterapico a base di tacrolimus+MMF+corticosteroidi: i risultati sono stati valutati relativamente all'assetto metabolico (colesterolo, glicemia), al rigetto acuto d'organo e alla sicurezza della terapia.

- **Una significativa riduzione** nei livelli sia di colesterolo totale (-0,48 mmol/L) che colesterolo LDL (-0,17 mmol/L) si è verificata nel gruppo di pazienti che aveva sospeso il trattamento con corticosteroidi (**gruppo TAC/MMF**) vs gli altri due gruppi (triplice terapia e sospensione MMF) ($P < .001$). Non ci sono differenze tra i tre trattamenti per quanto riguarda le variazioni nei livelli di trigliceridi.
- L'incidenza a 6 mesi del rigetto acuto d'organo è stato del 17% nei pazienti in triplice terapia, 15,1% nel gruppo TAC/MMF e del 14,8% nel gruppo TAC/CsA. **L'incidenza del rigetto** è avvenuta in concomitanza della sospensione di MMF o dei corticosteroidi e nello specifico è risultata **più alta nel gruppo TAC/MMF** (5,9%) vs il gruppo TAC/CsA (1,8%).
- Il profilo di sicurezza è risultata simile nei tre differenti regimi di terapia. [1]

Un altro studio randomizzato [2] in doppio-cieco, condotto su 397 pazienti trapiantati di rene, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di un regime nel quale i corticosteroidi sono stati sospesi vs una terapia di mantenimento di 5 anni con TAC/MMF. I risultati riportano che dopo 1 anno, la sospensione con corticosteroidi non ha portato a un incremento dell'incidenza del numero di decessi o del rigetto acuto d'organo.

Bibliografia:

[1] Squifflet J-P et al Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicenter, randomized study. *Transpl Proceed* 2002; 34:1584-86

[2] Woodle E.S. for the Fujisawa Corticosteroid withdrawal study group A prospective, randomised, multicenter, double-blind study of early corticosteroid cessation versus long-term maintenance of corticosteroid therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil in primary renal transplant recipients: one year report. *Transpl Proceed* 2005; 37:804-808

La CPF sospende la richiesta per l'autorizzazione all'uso e al rimborso di micofenolato mofetile in associazione a tacrolimus e propone di richiederne ad AIFA l'inserimento nell'elenco previsto dalla legge 23/12/96 n.648, per la terapia antirigetto di pazienti trapiantati di rene, rene-pancreas e solo pancreas.

3. Richiesta inviata da dr.ssa E. Villa, Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 29197/2007) per l'autorizzazione all'uso di **sorafenib** in quattro pazienti affetti da tumore epatico primitivo. **PARERE NON FAVOREVOLE**

[...]Nonostante i programmi di screening per l'identificazione precoce del tumore epatico primitivo, sono sempre più numerosi i pazienti in cui non vi alcuna possibilità di terapia, nè chirurgica nè locoregionale, che possa loro offrire un miglioramento significativo della sopravvivenza. Questo problema è ulteriormente sentito in quei casi in cui una funzione epatica conservata permetterebbe di utilizzare un chemioterapico, se ce ne fosse uno efficace.

Recentemente, sono divenuti disponibili diversi farmaci antitumorali, fra cui il sorafenib che è un inibitore di molteplici chinasi coinvolte nei processi di crescita vascolare e nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali. Il sorafenib agisce rallentando la velocità di crescita delle cellule tumorali e bloccando l'apporto di sangue che permette alle cellule tumorali di svilupparsi. Nell'ultimo mese, uno studio multicentrico americano è stato terminato alla seconda IA, in seguito ad uno miglioramento in sopravvivenza totale statisticamente significativo nei pazienti trattati con Nexavar rispetto a placebo. Qui di seguito, trascrivo il link sottostante dove è possibile visionare il comunicato ufficiale: http://www.onyx-pharm.com/wt/page/pr_1171263964

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Con questa mail sono a chiedere di poter accedere off label a detto farmaco (per ora registrato in Italia solo per il carcinoma renale) avendo 4 pazienti con HCC in cui non è ipotizzabile altra terapia. [...]

Il comunicato ufficiale, di cui si fa cenno sopra, riporta uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco vs placebo (studio SHARP) interrotto anticipatamente e i cui dati non sono ancora stati pubblicati, ma verranno presentati al prossimo meeting ASCO (giugno 2007). Lo studio si proponeva di valutare sorafenib nei pazienti con HCC avanzato (carcinoma epatocellulare avanzato).

Oltre a questo, in letteratura è presente uno studio di fase I nel quale però i pazienti con questa patologia erano 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 operabile 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).

Sul sito FDA, nella scheda del sorafenib, è presente una labeling revision che riporta la data del 5 marzo 07, ma non è al momento accessibile, nè verificabile.

La CPF non approva la richiesta di autorizzazione all'uso off-label di sorafenib in quattro pazienti affetti da tumore epatico primitivo.

4. Richiesta inviata da dr.ssa F.Bertolini, Oncologia medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 59575 del 13/07/07) per l'autorizzazione all'uso di **sorafenib** fuori indicazione registrata (diagnosi di epatocarcinoma con localizzazioni extra-epatiche). **PARERE NON FAVOREVOLE**

La CPF non approva la richiesta di autorizzazione all'uso off-label di sorafenib in pazienti affetti da epatocarcinoma con localizzazioni extra-epatiche.

5. Richiesta inviata da prof. R.Marasca, Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena per l'autorizzazione all'uso di **lenalidomide** in due pazienti affetti da sindrome del 5-q (mielodisplasia).

Commissione Delle Comunità Europee: in Data 14 Giugno 2007 e' Stato Autorizzato all'Immissione in Commercio il Seguente Medicinale Orfano per Uso Umano : - Farmaco : Revlimid - Principio Attivo : Lenalidomide - ATC : L04AX04 - Categoria Farmacoterapeutica: Agente Immunomodulante - Indicazione Terapeutica : In Associazione con Desametasone e' Indicato per il Trattamento di Pazienti con Mieloma Multiplo Sottoposti ad Almeno una Precedente Terapia.

La CPF approva la richiesta di autorizzazione all'uso di lenalidomide per il solo paziente affetto da sindrome mielodisplastica, mentre non approva la richiesta di autorizzazione per il paziente con mieloma multiplo recidivato.

C. VARIE ED EVENTUALI

1. Richiesta di **fornitura di fibrinogeno umano+trombina umana** (TACHOSIL[®], spugna 9,5 cmx4,8 cm) da dott. C.Lavini, Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 100432/2006). **PARERE NON FAVOREVOLE**

[...] con la presente facciamo richiesta di n.10 confezioni di TACHOSIL. Studi recenti hanno messo in luce la validità del prodotto anche come sigillante delle fughe aeree postoperatorie e quindi come presidio da utilizzare nel raggiungimento dell'aerostasi al termine di un intervento recettivo polmonare. [...]

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

L'indicazione presente in scheda tecnica prevede il 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.

Dalla ricerca bibliografica sono stati individuati due soli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di TACHOSIL® come sigillante delle fughe aeree postoperatorie. L'efficacia è stata misurata con l'incidenza di fughe aeree 48 ore dopo lobectomia, come endpoint primario; la valutazione dell'intensità e la durata delle fughe aeree postoperatorio fino al giorno 9, come endpoint secondario. I dati raccolti [1] relativi all'incidenza delle fughe aeree dopo 48 ore dall'intervento chirurgico, è stata del 34% e 37% rispettivamente nel gruppo in trattamento con fibrinogeno+trombina umana e nel gruppo con trattamento standard (P=.76, IC 95%, 0,48-1,72). La durata (in termini di giorni) delle fughe aeree è stato di $1,7 \pm 1,2$ (range 1-6) giorni e $2,0 \pm 1,8$ (range 1-8) giorni rispettivamente nel gruppo in trattamento con fibrinogeno+trombina umana e nel gruppo con trattamento standard (P=.07).

Le principali criticità dello studio sono da sottolineare nel fatto che un'alta percentuale di pazienti (52%) raggiunge la completa chiusura delle fughe aeree, e che non c'è stata nessuna differenza nella loro incidenza nei due gruppi di trattamento.

Un ulteriore studio [2] condotto su 173 pazienti (randomizzato, monocentrico, per valutare l'efficacia di TACHOSIL® vs trattamento standard), riporta dati non statisticamente significativi sia per la presenza (oltre le 48 ore) che per la durata (oltre i 7 giorni) delle fughe aeree postoperatorie. Dati significativi sono invece riportati, rispettivamente nei due gruppi di trattamento - (gruppo TACHOSIL® 5,1 giorni vs 6,3 giorni nel gruppo standard (P=.01) - per il tempo dopo il quale avviene la rimozione del drenaggio.

In entrambi i gruppi la sicurezza viene stabilita senza la presenza di significativi eventi avversi né l'aumento della percentuale di infezioni nei pazienti.

Bibliografia:

- [1] Lang G et al Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *European J Cardio-thoracic Surgery* 2004; 25:160-166
- [2] Anegg U et al Efficiency of fleece-bound sealing (Tachosil) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *European J Cardio-thoracic Surgery* 2007; 31:198-202

Non essendo presente un supporto basato su dati bibliografici che ne confermino un reale vantaggio di utilizzo nell'ambito della chirurgia toracica e nella chirurgia d'urgenza, la CPF non approva la richiesta di fornitura di fibrinogeno umano+trombina umana.

2. Richiesta di **utilizzo di fondaparinux** da dott. M.Marietta, Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 37977/2007).

[...] - Si richiede pertanto di abolire la necessità della RMP per l'impiego del fondaparinux per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore, omologandone il regime prescrittivo a quello delle altre strategie profilattiche giudicate equivalenti dalla 7th ACCP Consensus Conference;

- Si richiede pertanto, anche alla luce della LG Aziendale recentemente approvata dal gruppo di lavoro dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena di voler approvare l'indicazione ad estendere la profilassi del TEV con fondaparinux al periodo di 35 giorni dopo intervento chirurgico ortopedico maggiore. [...]

Fondaparinux sodico sc Arixtra 2,5 mg/0,5ml sir RMP

RMP fondaparinux: da utilizzare nella profilassi della TVP in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori (protesi di anca e ginocchio) nei tempi e nei modi valutati dagli studi (2,5 mg sc per circa 7 giorni, proseguendo con eparine a basso peso molecolare).

Indicazione registrata: prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

La CPF approva la richiesta di estensione dell'indicazione per la profilassi del TEV con fondaparinux al periodo di 35 giorni dopo intervento chirurgico e non approva la richiesta di abolire la richiesta motivata personalizzata (RMP) per l'impiego di fondaparinux per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore.

3. Richiesta di dispensazione gratuita da dr.ssa A.Del Bue, Farmacia Interna, Azienda USL di Modena, Ospedale di Mirandola (PG 51899/2007), relativamente a testosterone gel (50 mg bustine gel).

PARERE IN SOSPESO

La formulazione è attualmente in fascia C e l'indicazione registrata prevede la terapia sostitutiva nell'ipogonadismo maschile dovuto a deficit di testosterone diagnosticato attraverso segni clinici e test biochimici.

Tale richiesta prevede l'utilizzo della forma farmaceutica transdermica in pazienti di sesso maschile con ipogonadismo per i quali è prevista una terapia sostitutiva cronica e per i quali la somministrazione di testosterone per via orale o intramuscolare non è indicata per gli effetti legati alla variabilità farmacocinetica.

La CPF sospende la richiesta di dispensazione gratuita di testosterone gel, in quanto recepisce le decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco (05/07/07) che ha avviato un approfondimento sull'argomento, avvalendosi anche della consultazione di esperti nazionali in farmacocinetica, che hanno individuato un favorevole rapporto rischio/beneficio nella formulazione iniettiva a lunga durata d'azione a base di testosterone undecanoato.

4. In relazione alla notifica del 27/06/2007 da parte della CPF di Modena, relativa alla richiesta di inserimento in prontuario ospedaliero di acido neridronico, il dott. L.Bernini ha inoltrato alcune considerazioni in merito alle motivazioni che rendono appropriata e vantaggiosa la richiesta a suo tempo presentata. **PARERE IN SOSPESO**

principio attivo	confezione	Prezzo confezione – Prezzo/mg (euro)	Posologia	Costo totale del trattamento (euro)
a. neridronico	100 mg/8 ml fiale2	89,00 – 0,4/mg	1 fiala/die per 2 giorni	89,00
a. risedronico	30 mg cpr riv 14	173,53 - 0,4/mg	1 cpr 30 mg per 60 giorni	867,65

La CPF sospende la richiesta avendo cura di inviare la segnalazione alla Commissione regionale del Farmaco affinché la possa prendere in esame.

5. Richiesta di utilizzo di infliximab da prof. A.Pietrangelo, Centro Malattie Eredometaboliche del Fegato, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 60396 del 17/07/07). **PARERE FAVOREVOLE**
[...]*Si richiede, pertanto, in linea con quanto già disposto per altre strutture ospedaliere, di potere accedere al principio attivo infliximab senza obbligo di specifica e di singola relazione per caso clinico (4-5 pazienti all'anno) qualora venga utilizzato all'interno delle indicazioni riportate in scheda tecnica, anche al fine di potere fornire tempestivamente tale terapia ai pazienti da trattare. [...]*

L'infliximab è presente nel Prontuario Terapeutico di Modena, ed è possibile richiederlo con RMP per il trattamento dei singoli casi di morbo di Crohn.

Fino ad ora sono state inoltrate due richieste (approvate dalla CTP) da parte del reparto di Gastroenterologia dell'Azienda Policlinico di Modena, per un paziente con riacutizzazione severa di malattia di Crohn del crasso (2005), e per un paziente con morbo di Crohn operato e steroide-resistente (2006).

La CPF di Modena esprime **PARERE FAVOREVOLE** alla richiesta di poter accedere al principio attivo infliximab senza obbligo di specifica e singola relazione per caso clinico, chiedendo la disponibilità al clinico di riportare alla CPF, una reportistica dettagliata ogni 6 mesi.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

6. ...dalla regione Emilia-Romagna

E' stata resa ufficiale, con delibera DGR 946/2007, l'adozione del Prontuario terapeutico regionale: in occasione di tale documento è stato pubblicato il PTR (aggiornato al 7 giugno 2007) sulla base del quale le Aziende sanitarie dovranno adottare i Prontuari terapeutici provinciali entro l'anno 2007.

Cordiali saluti,

prof. Nicola Carulli – Presidente

dr.ssa Isabella Bonacini – Segreteria Scientifica