

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena, 19/10/2009

Alla c.a. Componenti della Commissione del farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord
Loro Sedi

OGGETTO: Verbale riunione 29/09/2009 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Lina Bianconi, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Giovanni Maria Centeraro, Giorgio Cioni, Mauro De Rosa, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Daniela Riccò, Elisabetta Spadini, Nilla Viani.

Assenti: Francesco Alberici, Diego Ardissino, Giovanni Bologna, Nicola Carulli, Luigi Cavanna, Paolo Cironi, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Giovanni Pedretti, Nilla Poncemmi, Saverio Santachiara.

Sono inoltre presenti Silvia Borghesi, Lisa Daya, Federica Gradellini e Anna Zuccheri in qualità di rappresentanti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 29 settembre 2009 alle ore 14 presso la Biblioteca della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma, via Gramsci 14 - Parma con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 01 settembre 2009

Viene chiesto di modificare la bozza del verbale come segue:

- indicare il costo del trattamento con lapatinib al dosaggio di 1.250 mg/die (pag. 3 del verbale);
- modificare il parere relativo a memantina da "sospendere" a "non inserire momentaneamente" (pag. 5 del verbale).

I presenti concordano sulle modifiche proposte ed il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Definizione della tempistica per l'elaborazione del Prontuario Terapeutico AVEN (PT AVEN)

Viene presentata una proposta per l'elaborazione del PT AVEN, curata dalla Segreteria Scientifica.

Attualmente in ciascuna Provincia è ancora in vigore il Prontuario Terapeutico Provinciale (PTP) di pertinenza e pertanto ogni decisione assunta dalla CF AVEN deve essere recepita a livello locale con il rischio di aggiornare i singoli PTP con tempi e modalità differenti. Per superare tale criticità è necessario elaborare, nel più breve tempo possibile, una bozza di Prontuario Terapeutico AVEN (PT AVEN): a tale scopo devono essere definiti la tempistica ed i criteri per l'elaborazione.

I farmacisti della Segreteria Scientifica hanno già confrontato tra loro i quattro PTP per ciascuna classe ATC e sono state ottenute delle tabelle di confronto dalle quali emergono uguaglianze e differenze esistenti tra le Province.

Si propone di predisporre una bozza del PT AVEN che includa:

a. i p.a./formulazioni/dosaggi che sono presenti in tutti i PTP

Ad esempio il principio attivo ranitidina compresse rivestite 150 mg: è presente in tutti i PTP quindi verrà inserita nel PT AVEN.

b. le valutazioni in equivalenza della gara farmaci 2008

Ad esempio la valutazione della classe dei PPI: sono stati valutati sovrapponibili per gli usi prevalenti, nella formulazione orale, omeprazolo e lansoprazolo. La gara è stata aggiudicata a lansoprazolo; quindi nel PT AVEN sarà presente il lansoprazolo.

Nel PT AVEN, inoltre, verrà riportata una sintesi delle decisioni prese da ciascun gruppo di lavoro AVEN.

c. tutti i dosaggi e le vie di somministrazione dei p.a. inclusi nei PTP ovvero quando le differenze tra i PTP siano solamente nei dosaggi o nelle vie di somministrazione di un p.a. presente in tutti i PTP si propone di inserire in PT AVEN il dosaggio e/o la formulazione in questione.

Ad esempio domperidone cp 10 mg è presente nei PTP di Piacenza, Parma, Reggio Emilia ma non di Modena dove è comunque presente la formulazione orale di domperidone in sospensione: si propone di inserire in PT AVEN sia le compresse da 10 mg di domperidone sia la sospensione orale.

Le differenze che emergeranno possono essere distinte come segue:

1. differenze **"non sostanziali"**: saranno discusse dalla Segreteria Scientifica, che elaborerà un documento riportante le sue proposte e lo renderà disponibile alla CF AVEN.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Ad esempio i glicosidi delle senna in compresse sono presenti solo nei PTP di Parma e Reggio Emilia: si propone di inserirli nel PT AVEN senza discuterne in CF AVEN.

2. differenze **"sostanziali"**: saranno discusse dalla CF AVEN che deciderà il livello di approfondimento.

Ad esempio la valutazione delle insuline.

3. nell'utilizzo delle **Richieste Motivate Personalizzate (RMP)**: i presenti concordano sull'importanza di una revisione dei principi attivi/formulazioni/dosaggi ed indicazioni per cui è necessario compilare le RMP che devono essere intese come strumento di governo e, che come tali dovrebbero essere periodicamente verificati e numericamente limitati.

La Segreteria Scientifica si incarica di predisporre una lista delle RMP da discutere con la CF AVEN.

4. nelle **limitazioni di impiego** dei singoli principi attivi/dosaggi/formulazioni presenti nei vari prontuari: i presenti concordano sul considerare tali differenze come "sostanziali" e pertanto verranno discusse singolarmente dalla CF AVEN.

La Segreteria Scientifica inoltre propone di analizzare e valutare le differenze "sostanziali" tra i PTP, per ciascuna classe ATC, suddividendole in modo da discuterne alcune ad ogni riunione della CF AVEN.

Per quanto riguarda la tempistica, la prima bozza del PT AVEN dovrebbe essere pronta entro dicembre 2009, mentre l'approvazione del PT AVEN provvisorio dovrebbe avvenire all'inizio del 2010.

La Commissione del farmaco AVEN concorda con la proposta della Segreteria Scientifica e decide che, dalla prossima riunione, venga dedicato un punto dell'ordine del giorno all'analisi degli elaborati per la stesura del PT AVEN prodotti dalla Segreteria Scientifica

III. Presentazione Rapporto OSMED 2008

Il Rapporto OsMED sull'uso dei farmaci in Italia è redatto a cura dell'ISS (in collaborazione con AIFA, CeVEAS, SIMG), è pubblicato due volte l'anno e riguarda:

- dati di prescrizione dei primi 9 mesi (a dicembre di ogni anno)
- dati di prescrizione dell'intero anno (a giugno-luglio di ogni anno).

I dati presenti nel Rapporto sono dati di prescrizione nazionali e regionali, che riguardano sia l'ambito territoriale sia l'erogazione dalle Aziende Sanitarie (consumo ospedaliero + erogazione diretta e per conto) sia gli acquisti privati con l'esclusione degli acquisti nelle parafarmacie. Sono inoltre presenti i dati di esposizione ai farmaci in una popolazione campione rappresentativa e un'analisi della prescrizione per patologia a cura del sistema health Search della medicina generale.

Viene distribuita ai presenti una copia del Rapporto OsMED che contiene i dati di prescrizione dell'anno 2008.

Per quanto riguarda il Rapporto OsMED 2008, la spesa farmaceutica totale a livello nazionale ammonta a 24.426 milioni di euro ed è composta per oltre il 50% dai farmaci di classe A erogati dal SSN e per il 23% (pari a 5,6 miliardi di euro) dai farmaci impiegati nelle strutture sanitarie pubbliche (ASL, Az. Ospedaliere, RIA e Penitenziari). In media, per ogni cittadino italiano, la spesa per farmaci è stata di circa 410 euro.

La spesa farmaceutica territoriale complessiva, pubblica e privata, nel 2008 è stabile rispetto all'anno precedente, mentre la spesa a carico del SSN è diminuita dell'1% soprattutto a causa di un aumento del ticket (+20%) e di una diminuzione dei prezzi (-6,9%). Nella valutazione di questa riduzione bisogna tener conto che una quota della prescrizione è stata erogata tramite forme diverse di distribuzione quali la diretta e la per conto.

Anche nel 2008 i farmaci del sistema cardiovascolare, con oltre 5 miliardi di euro di spesa, sono in assoluto i farmaci più utilizzati e maggior spesa, con una copertura da parte del SSN di quasi il 93%. All'interno della classe, sul territorio, le statine sono le più prescritte anche se è possibile osservare, rispetto al 2007, un calo della spesa dovuto alla perdita del brevetto di simvastatina e pravastatina ed un aumento della prescrizione di atorvastatina, rosuvastatina e dell'associazione ezetimibe + simvastatina.

Altre categorie terapeutiche di rilievo per la spesa, a livello territoriale, sono i farmaci antidiabetici per i quali c'è una grande variabilità regionale per consumo e prescrizione.

A livello delle strutture pubbliche, i farmaci impiegati nell'HIV e i farmaci antineoplastici sono le categorie che incidono maggiormente sulla spesa e sui consumi. Per queste classi esiste un'ampia variabilità regionale: per gli antivirali anti-HIV la spesa varia da 1€ a 11€ pro capite e per gli antineoplastici da 4€ a 10€ pro capite, a seconda della regione considerata.

Il Rapporto consente anche di confrontare le Regioni per la composizione della spesa per i farmaci erogati mediante la distribuzione diretta e per conto, di verificare l'impatto delle Dear Doctor Letter sulla prescrizione e dei provvedimenti che ciascuna Regione ha adottato per contenere la spesa farmaceutica.

IV. Valutazione delle richieste urgenti di inserimento dei seguenti principi attivi:

a. aliskiren **NON APPROVATO**

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Rasilez® compresse 150 mg e 300 mg - Classe A, PT e scheda AIFA on line - C09XA02

Richiesta inviata da:

- Dr.ssa A.V. Ciardullo Modulo di diabetologia, Med. Interna e Patologia Aterosclerotica Dip. di Medicina Interna dell'Az. USL di Modena
 - Prof.ssa M.G. Modena U.O.: Cardiologia Dip. di Emergenza Urgenza dell'Az. Ospedaliera di Modena
- Impiego proposto: *ipertensione essenziale*.

Note dalla Segreteria Scientifica:

E' in commercio in Italia dal 27/02/2009 con l'indicazione registrata "trattamento dell'ipertensione essenziale. Può essere somministrato da solo o in associazione ad altri farmaci antipertensivi".¹

La dose raccomandata è 150 mg una volta al giorno, che può essere aumentata a 300 mg/ die nei pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata.

Prescrivibile con scheda AIFA on line con il vincolo della prescrizione mediante monitoraggio AIFA.

Autorizzazione: centralizzata EMEA.

Inserito in PTR nella seduta del 23/04/2009:

*"Aliskiren os A PT, Scheda AIFA online, con il vincolo della prescrizione mediante monitoraggio AIFA, compilazione di Piano Terapeutico da parte di centri autorizzati dalla Regione Emilia Romagna ed **uso esclusivo in distribuzione diretta** (opzione prevista dalla determina AIFA). La CRF decide per l'inserimento in PTR del farmaco soprariportato per consentire la partecipazione delle strutture sanitarie della Regione Emilia Romagna al progetto di monitoraggio AIFA finalizzato alla verifica del carattere di innovatività di questi farmaci"*.

Il costo di un anno di trattamento con aliskiren è di 491 euro al dosaggio di 150 mg/die e di 589 euro al dosaggio di 300 mg/die.

Analisi delle evidenze disponibili:

Ipertensione da lieve a moderata

Dalla ricerca su Medline sono stati reperiti 11 RCT in doppio cieco che hanno valutato l'efficacia di aliskiren in pazienti con ipertensione da lieve a moderata:

- in monoterapia: verso placebo o verso altri antipertensivi
- in associazione ad un altro antipertensivo verso placebo, verso aliskiren da solo o un altro farmaco antipertensivo o verso altre associazioni di antipertensivi.

Nella maggior parte degli studi l'endpoint primario era la riduzione della pressione arteriosa a 8 settimane (uno solo a 52 settimane¹¹): nessuno studio ha valutato gli eventi cardiovascolari maggiori. In quasi tutti gli studi sono stati esclusi pazienti con pregresse patologie cardiovascolari o ipertensione secondaria, ad eccezione di tre studi in cui sono stati arruolati pazienti ipertesi con altri fattori di rischio quali il diabete⁹, l'obesità¹³ o l'età superiore ai 65 anni⁸.

In monoterapia aliskiren ha dimostrato di ridurre la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto al placebo^{2-7,21} e ha dimostrato un'efficacia simile verso ACE-inibitori (lisinopril e ramipril)^{8,9} e verso ibersartan^{2,21} nel ridurre la pressione arteriosa, con un'efficacia dose-dipendente.

Nella terapia combinata, aliskiren è stato associato a idroclorotiazide^{5,13}, ACE-inibitori⁹ (ramipril) sartani^{3,4,12} (valsartan e losartan) e calcio-antagonisti¹⁴ (amlodipina) e confrontato verso la monoterapia con aliskiren o con l'altro antiipertensivo associato.

Dai risultati disponibili, la terapia combinata è risultata nella maggior parte dei casi superiore ai singoli farmaci nel ridurre la pressione arteriosa, ma la differenza non è stata sempre significativa.

In generale, negli studi considerati, la dose efficace nel ridurre i livelli pressori è 300 mg/die.

Ipertensione grave

E' disponibile un solo RCT¹⁶ in cui i 183 pazienti arruolati hanno ipertensione grave (DBP media a riposo 105-120 mmHg) e sono stati trattati con aliskiren 150 mg/die (125 pz) o con lisinopril 20mg/die (58 pz), titolati a 300 mg/die e 40 mg/die ed eventualmente con l'aggiunta di idroclorotiazide (25mg/die) se necessario (aggiunta avvenuta nel 53,6% dei pazienti del gruppo aliskiren vs. 44,8% di quelli del gruppo lisinopril). Tra i due gruppi non si sono evidenziate differenze sia in termini di diminuzione di pressione diastolica (- 18,5 mmHg con aliskiren verso - 20,1 mmHg con lisinopril) sia di sistolica (- 20,0 mmHg verso - 22,3 mmHg).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza nel dossier EMEA¹⁹ i dati relativi alla sicurezza derivano da 11.566 pazienti; di questi, 7.896 pz hanno assunto almeno una dose di aliskiren (di cui 2.367 pz trattati per 6 mesi e 1.270 pazienti trattati per 12 mesi). Gli eventi avversi più comuni quali diarrea, tosse, edema, rash ed influenza sono eventi lievi e transitori. Si sono verificati anche casi di angioedema; negli RCT l'angioedema si è verificato raramente durante il trattamento, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o idroclorotiazide.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Deve essere considerato che in studi preclinici su animali aliskiren ad alte dosi ha provocato tumori del colon-retto: la FDA per tale motivo ha chiesto all'azienda produttrice del farmaco di condurre entro breve uno studio per valutare il profilo di sicurezza nell'uomo.²²

Discussione:

Dalla discussione sono emersi i seguenti punti:

1. aliskiren è inserito nel registro AIFA dei farmaci cardiologici sottoposti a monitoraggio: si configura come trattamento di terza scelta in quanto può essere impiegato solamente in pazienti con patologia cardiovascolare e già in trattamento antiipertensivo con un'associazione di almeno due farmaci (tra ACE inibitori, sartani, betabloccanti, diuretici, calcio antagonisti o altri). Infatti la scheda AIFA on line, che occorre compilare per avere il piano terapeutico, prevede che i pazienti debbano essere affetti da almeno una delle seguenti patologie: pregressa sindrome coronarica acuta (IMA, angina pectoris o pregressa rivascolarizzazione), pregresso episodio cerebrovascolare (ictus o TIA), diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra documentata, disfunzione renale e/o proteinuria. Viene chiesto di specificare se il paziente è affetto da pressione arteriosa non responsiva ai trattamenti in corso che chiede di specificare.
2. gli studi disponibili che confrontano aliskiren sia verso placebo sia verso altri trattamenti antiipertensivi presentano sostanzialmente due limiti: si tratta di studi di breve durata (8 settimane, solo uno 52 settimane) e che non prendono in considerazione eventi cardiovascolari maggiori malgrado il farmaco debba essere impiegato in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e già in trattamento antiipertensivo (vedi sopra);
3. alla luce della documentazione ad oggi disponibile è possibile affermare che non è ancora chiaro come l'innovatività del farmaco, che consiste nel suo meccanismo d'azione (inibitore diretto della renina) possa tradursi in un miglioramento della pratica clinica.

La decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili, delle considerazioni scaturite dalla discussione ed in attesa di ulteriori dati sulla sicurezza, la Commissione del Farmaco AVEN NON APPROVA l'inserimento di aliskiren nel Prontuario Terapeutico AVEN.

Bibliografia:

1. Rasilez. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Gradman AH et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8.
3. Pool JL et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20:11-20.
4. Oparil S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-9.
5. Villamil A et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26.
6. Kushihiro T et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 997-1005.
7. Oh BH et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1157-63.
8. Verdecchia P et al. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Pressure* 2007; 16: 381-91.
9. Uresin Y et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190-8.
10. Stanton A et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-43.
11. Schmierer RE et al. Long term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119:417-25.
12. Parving HH et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
13. Jordan J et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-55.
14. Drummond W et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 742-50.
15. Andersen K et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double blind trial. *J Hypertens* 2008; 26: 589-99.
16. Strasser RH et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 780-7.
17. Solomon SD et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119:530-7.
18. Sealey JE and Laragh JFH. Aliskiren fails to lower blood pressure in patients who have either low PRA levels or whose PRA falls insufficiently or reactively rises. *Am J Hypertens* 2009; 22:112-21.
19. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for aliskiren (Rasilez). EMA/H/C/780/II/26. www.emea.europa.eu.
20. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research "Application number 21-985. Medical review(s)" 7 December 2006:212 pages.
21. Nussberger J. et al. Plasma renin and the antihypertensive effect of the orally active renin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (9): 1461 - 8.
22. Medical review - FDA. www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/021985s000TOC.htm (accesso del 1.03.2009).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

b. fondaparinux sodico - estensione delle indicazioni autorizzate **APPROVATA**

Arixtra® sol. iniettabile 2,5 mg/0,5 ml - Classe A; B01AX05

Richiesta inviata dal Dr. Silvio Ricci, U.O. Cardiologia – Ospedale Ramazzini di Carpi dell'Azienda AUSL di Modena e dal Dr. Francesco Melandri, U.O. Cardiologia – Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo dell'Azienda AUSL di Modena.

Impiego proposto: *trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI).*

Note dalla Segreteria Scientifica:

Fondaparinux è stato autorizzato da EMEA il 21/03/2002 ed è entrato in commercio in Italia dal 17/03/2003 con le seguenti indicazioni ⁵:

- 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 (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol. iniettabile*);
- Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare (*ARIXTRA 5 mg/0,4 ml, ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml e ARIXTRA 10 mg/0,8 ml sol. iniettabile*).

Nel 2005 le indicazioni sono state allargate a:

- Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol. iniettabile*);
- Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute (Autorizzazione EMEA: 25/01/2005). (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol. iniettabile*).

Nel 2007 le indicazioni sono state estese all'ambito cardiologico:

- **Trattamento** dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (**UA/NSTEMI**) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato (Autorizzazione EMEA: 29/08/2007) (*ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol. iniettabile, siringa preimpilata*); posologia: 2,5 mg/die s.c. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.
- **Trattamento** dell'IMA associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione (Autorizzazione EMEA: 29/08/2007) (*ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol. iniettabile, siringa preimpilata*); posologia: 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata per endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi s.c. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Fondaparinux è nel PTR ed è stata prodotta una scheda a cura della CRF, nel giugno 2009, nelle cui conclusioni si riporta che "sulla scorta delle nuove evidenze disponibili si decide di acquisire la nuova indicazione circa l'utilizzo di fondaparinux nelle sindromi coronariche acute (STEMI). In accordo con le Linee Guida dell'ESC si decide di escludere il fondaparinux dall'utilizzo nell'ambito di una strategia di trattamento delle sindrome coronarica acuta (SCA) precocemente invasiva.

[...] Per quanto attiene l'utilizzo nelle SCA senza ST sovrallivellato (NSTEMI) il fondaparinux non andrà utilizzato nei pazienti con indicazione a strategia precocemente invasiva (< 120 minuti).

[...] In sintesi l'utilizzo del fondaparinux nelle sindromi coronariche acute troverebbe il suo campo di ottimale applicazione nei quadri clinici con strategia conservativa e non precocemente invasiva".

Analisi delle evidenze disponibili:

Per quanto riguarda il **trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)** è disponibile un solo RCT (OASIS 5) in doppio cieco, di non inferiorità per efficacia e di superiorità per sicurezza. ¹

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Sono stati arruolati 20.078 pazienti affetti da UA/NSTEMI, di almeno 60 anni di età, troponina o CPK elevati o modifiche all'ECC indicative di ischemia. Durante lo studio, sono stati approvati 7 emendamenti ed uno dei più sostanziali ha modificato i criteri di reclutamento (età < 60 anni + aumento di troponina o CPK + alterazioni Ecg).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi, fondaparinux (2,5 mg/die) oppure enoxaparina (1 mg/kg x 2/die) per una durata media di 6 giorni. Inoltre, con un emendamento allo studio, è stata raccomandata la somministrazione di eparina non frazionata (UFH) 200 U.I. per lavare i cateteri e ridurre i casi di trombosi durante la PTCA.

Obiettivo primario di efficacia: dimostrare la non-inferiorità di fondaparinux rispetto ad enoxaparina nella riduzione di: morte, infarto miocardico o ischemia ricorrente (esito composito) a 9 giorni dall'inizio del trattamento.

Obiettivo primario di sicurezza: dimostrare la superiorità di fondaparinux rispetto a enoxaparina nella prevenzione di eventi emorragici maggiori a 9 giorni.

La non inferiorità di fondaparinux rispetto a enoxaparina è stata dimostrata in quanto l'esito primario di efficacia si è verificato nel 5,8% (579/10.057) dei pazienti trattati con fondaparinux verso il 5,7% (573/10.021) dei pazienti trattati con enoxaparina (HR: 1,01; 95%CI: 0,90 - 1,13): il limite superiore dell'intervallo di confidenza è risultato minore del margine di non inferiorità (1,185).

Lo studio ha anche valutato l'incidenza di morte + infarto del miocardio, di morte + infarto del miocardio + ricorrenze ischemiche e l'incidenza di tutti questi esiti considerati singolarmente a 30 e 180 giorni (esiti secondari).

A 30 giorni si è osservata una tendenza (non statisticamente significativa) a favore di fondaparinux nell'incidenza di morte + infarto del miocardio + ricorrenze ischemiche spiegabile con la minore incidenza di morte a 30 giorni nei pazienti trattati con fondaparinux rispetto a quelli trattati con enoxaparina, mentre a 180 giorni tale differenza è al limite della significatività statistica (5,8% fondaparinux vs 6,5% enoxaparina; HR: 0,89, 95%CI:0,80 - 1).

Per quanto riguarda la sicurezza, fondaparinux si è dimostrato superiore ad enoxaparina nel prevenire gli eventi emorragici maggiori a 9 giorni (2,2% vs 4,1%; HR 0,52, 95%CI:0,44 - 0,61) e tale dato è stato confermato anche a 30 e 180 giorni.

Nel gruppo trattato con fondaparinux si osserva un'aumentata di incidenza di trombizzazione del catetere utilizzato per la coronarografia rispetto ad enoxaparina (0,9% vs 0,3%) (tale differenza si è mantenuta dopo l'emendamento) e una minore incidenza di ematomi di grandi dimensioni (1,6% vs 4,4%).

Da sottolineare che durante l'ospedalizzazione, una maggiore percentuale di pazienti del gruppo enoxaparina sono stati trattati con eparina non frazionata (31,2 verso 22%) e che rispetto alla somministrazione di UFH al momento della PCI, non sono ad oggi disponibili dati sufficienti rispetto al rischio emorragico.

Inoltre nei pazienti sottoposti a coronarografia (63% del totale) la dose di UFH era modificata a seconda della distanza dalla somministrazione di enoxaparina e della contemporanea somministrazione di un IIb/IIIa inibitore, la dose di fondaparinux era modificata in funzione della somministrazione di un IIb/IIIa inibitore; non è quindi chiaro come è stato possibile mantenere la cecità in questi pazienti.

Nel **trattamento dell'IMA associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)** è disponibile un unico RCT (OASIS 6)² in doppio cieco, che ha arruolato 12.092 pazienti affetti da STEMI con sintomi entro le 24 h (dopo circa 4300 casi entro meno di 12 h) stratificati in due gruppi:

- Gruppo I senza indicazione ad uso di UFH (5.658 pz): fondaparinux (2,5 mg/die) vs placebo;
- Gruppo II con indicazione ad uso di UFH (6.434 pz): fondaparinux (2,5 mg/die) vs UFH (bolo di 60 UI/kg seguito da infusione di 12 UI/kg/ora per 24 - 48 ore, con possibilità di aumentare i dosaggi durante l'intervento di PCI)

per una durata massima di 8 giorni.

Obiettivo primario di efficacia: mortalità o il reinfarto a 30 giorni dall'inizio del trattamento.

Obiettivo di sicurezza: l'incidenza di eventi emorragici maggiori a 9 giorni, 30 giorni e al termine del follow-up. L'esito primario si è verificato nel 11,2% dei pazienti trattati con placebo/UFH verso il 9,7% dei pazienti trattati con fondaparinux (ARR 1,5%; HR 0,86; 95%CI 0,77 - 0,96, p = 0,008); questo dato è stato confermato anche a 180 giorni.

Il rischio di emorragie maggiori non è risultato differente nei due gruppi a 9 giorni (HR 0,79; 95%CI 0,58 - 1,09; p=0,15); si è osservata una differenza statisticamente significativa nei casi di trombizzazione del catetere (22 casi con fondaparinux 0 casi per il controllo) e nelle complicanze coronariche in corso di coronarografia (270 casi con fondaparinux, 225 casi per il controllo).

Dall'analisi per sottogruppi si può evidenziare che nel sottogruppo di pazienti che non avevano l'indicazione a ricevere UFH (5.658 pz) la differenza, in termini di endpoint primario, è statisticamente significativa a favore di fondaparinux.

Le raccomandazioni delle Linee Guida (LG) internazionali nel trattamento di UA/NSTEMI sono le seguenti:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- **LG ACC-AHA** (American Heart Association-American College of Cardiology): raccomandano enoxaparina e fondaparinux con un livello di evidenza I sia nella gestione conservativa che invasiva, ma con una differente forza della raccomandazione (A per enoxaparina e B per fondaparinux) suggerendo il fondaparinux in caso di rischio emorragico;⁸

- **LG ESC** (Società Europea di Cardiologia) assegnano un grado di raccomandazione I A al fondaparinux nella gestione conservativa dei pazienti ma non lo citano in quella invasiva, mentre assegnano all'enoxaparina un grado di raccomandazione IIa B per la gestione sia conservativa che invasiva dei pazienti.⁴

Per il trattamento di STEMI, le raccomandazioni prevedono:

- **LG ACC-AHA** afferma che nei pazienti non ripperfusi è ragionevole un trattamento con eparine basso peso o con fondaparinux. Non vantaggi di fondaparinux in caso di PCI primaria (IA);⁸

- **LG dell'ESC** nei pazienti non ripperfusi le raccomandazioni sono I B per fondaparinux (IB) e IB per enoxaparina. Non citato fondaparinux nella PCI primaria.⁴

Discussione:

Nei pazienti con angina instabile o infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI), per i quali non è indicata la PCI, possono essere somministrati sia enoxaparina sia fondaparinux, che ha il vantaggio di non richiedere l'aggiustamento della dose necessario con le eparine a basso peso molecolare.

Infatti le evidenze disponibili dimostrano che il principale dato di efficacia a favore di fondaparinux, rispetto a enoxaparina, sia quello sulla riduzione dei sanguinamenti nei pazienti (OASIS-5) con UA/NSTEMI per i quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non sembra essere indicato.

Il beneficio sull'endpoint composito primario nei pazienti con STEMI (OASIS-6) appare modesto oltre a non mostrare alcun beneficio sulla riduzione del rischio di sanguinamenti. In accordo con quanto riportato dalle LG ESC e dalla scheda regionale sul farmaco, fondaparinux non dovrebbe essere impiegato nel trattamento delle sindromi coronariche acute (SCA) quando la strategia adottata sia precocemente invasiva.

Si sottolinea che l'impiego di fondaparinux nei laboratori di emodinamica deve comportare un alto livello di attenzione soprattutto nella somministrazione di eventuali supplementi di farmaci anticoagulanti al momento della rivascolarizzazione; questa necessità, associata al numero elevato di interventi eseguiti, rende auspicabile una condivisione e armonizzazione degli atteggiamenti terapeutici a livello di ciascuna rete cardiologica provinciale.

La decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili e delle considerazioni scaturite dalla discussione, la Commissione del Farmaco AVEN esprime parere favorevole ad allargare le indicazioni di impiego di fondaparinux all'ambito cardiologico ed in particolare a:

- trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato;
- trattamento dell'IMA associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono candidati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

Per quanto riguarda le indicazioni non cardiologiche, di cui non è stato richiesto l'inserimento, ma di cui è stata presentata una sintesi dei principali studi la Commissione ha espresso parere FAVOREVOLE ad allargare le indicazioni di impiego di fondaparinux alle indicazioni registrate in ambito medico.

Bibliografia:

1. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes – The fifth Organization to Assess Strategies on Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5). *NEJM* 2006; 354: 1464-76
2. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction – The OASIS-6 randomized Trial. *JAMA* 2006; 295(13):1519-30
3. Fondaparinux. *La Revue Prescrire* 2008; 28 (295): 327
4. Jean-Pierre Bassand - The place of fondaparinux in the ESC and ACC/AHA guidelines for anticoagulation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal Supplements* (2008) 10 (Supplement C), C22–C29
5. Arixtra. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
6. EPAR Fondaparinux
7. Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes. *Lancet* 2008; 371:1559-1561
8. 2007 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. *Circulation* 2008;117:296 –329.

c. immunoglobulina umana sottocute **APPROVATO**

Subcuvia® e Vivaglobin® - Classe H Osp2; J06BA01

Richiesta inviata dalla Dr.ssa Giovanna Leonardi, U.O. Ematologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Impiego proposto: [...]La somministrazione di Vivaglobin, immunoglobulina per via sottocutanea (SCIG), rappresenta un'alternativa alle immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) nei pazienti affetti da Immunodeficienze primarie (PID) o secondarie ad altre patologie quali leucemia linfatica cronica o mielomi. Inoltre nella richiesta sono indicati il numero e la tipologia di pazienti che si intendono trattare "il trattamento con Vivaglobin è indicato nella terapia delle PID, le quali presentano un'incidenza sulla popolazione che va da 1/700 a 1/500.000 abitanti, essendo riconosciute oltre 80 malattie classificabili come PID (Organizzazione Mondiale della Sanità). Da sottolineare però che di queste patologie solo alcune possono trarre beneficio dall'impiego dei concentrati di immunoglobuline umane normali e che solo una parte dei pazienti ad oggi trattati con immunoglobuline per PID sono candidabili all'utilizzo di immunoglobuline per via sottocutanea".

La richiesta è stata inviata alla CPF di Modena nel settembre 2008, quando nel PTR le immunoglobuline (Ig) umane normali erano presenti solo per via endovenosa.

La CPF di Modena nella seduta del 4 novembre 2008, dopo aver valutato le evidenze disponibili, ha deciso di inoltrare la richiesta di inserimento della via di somministrazione sottocutanea alla CRF.

Note dalla Segreteria Scientifica:

In commercio sono presenti due prodotti contenenti Ig umane normali somministrabili per via sottocutanea: Vivaglobin (di cui è stato richiesto l'inserimento in PT, prodotto dalla CLS Behring) e Subcuvia (prodotto dalla Baxter).

Nome commerciale	Vivaglobin®	Subcuvia®
Formulazione	160 mg/ml soluz. per infus. sc 1 flac.no 10 ml 160 mg/ml soluz. per infus. sc 1 flac.no 3 ml 160 mg/ml soluz. per infus. sc. 10 flac.ni 10 ml	160 mg/ml sc o im 1 flaconcino 10 ml 160 mg/ml sc o im 1 flaconcino 5 ml
Indicazioni approvate	Terapia sostitutiva negli adulti e nei bambini affetti da sindromi di immunodeficienza primaria (PID) quali: - agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite - immunodeficienza comune variabile - immunodeficienza combinata grave - carenza di sottoclassi IgG con infezioni ricorrenti.	Terapia sostitutiva in pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con sindromi da immunodeficienza primaria, quali: - agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite - immunodeficienza comune variabile - immunodeficienza grave combinata - deficit delle sottoclassi di IgG con infezioni ricorrenti
	Terapia di sostituzione nel mieloma o nella leucemia linfatica cronica, con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti.	Terapia sostitutiva in caso di mieloma o di leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia secondaria grave e infezioni ricorrenti.

Il dosaggio va determinato singolarmente per ciascun paziente, tenendo conto dei parametri farmacocinetici e della risposta clinica. Solitamente è necessaria una dose di carico di 0,2-0,5 g/kg suddivisa in dosi giornaliere nel corso di una settimana (dose massima/die 0,1 - 0,15 g/kg di peso corporeo). Dopo che i livelli di Ig abbiano raggiunto lo stato stazionario, le dosi di mantenimento si somministreranno con cadenza settimanale (dose mensile complessiva compresa fra 0,4 e 0,8 g/kg di peso corporeo).^{1,2}

L'infusione sc avviene mediante una pompa-siringa e la somministrazione domiciliare richiede un addestramento relativamente al suo utilizzo, alle tecniche di infusione, alla compilazione di un diario di trattamento ed ai provvedimenti da adottare in caso di gravi reazioni avverse.

La CRF ha inserito in PTR l'immunoglobulina umana normale sc nella riunione del 14/05/09 "limitatamente ai pazienti affetti da sindrome di immunodeficienza primitiva (PID) che presentano scarsa tollerabilità alla somministrazione ev".

Il prezzo ex-factory di entrambe le specialità medicinali in commercio nella confezione in flaconcino da 10 ml (160 mg/ml) è di 80,64 €.

Considerando un individuo del peso corporeo di 70 kg, il costo di una settimana di trattamento con Ig umane normali per via sc alla dose di carico (0,2-0,5 g/kg peso corporeo) varia tra 700 € e 1.760 € ed il costo di una settimana alla dose di mantenimento (0,1 - 0,2 g/kg peso corporeo) tra 350 € e 700 € a seconda del dosaggio considerato.

Analisi delle evidenze disponibili:

In letteratura sono disponibili studi che hanno valutato l'uso di immunoglobuline umane per via sottocutanea **esclusivamente in pazienti affetti da PID.**

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Si tratta di un RCT³ e di 3 studi osservazionali condotti in pazienti già trattati con Ig per via ev e convertiti a terapia con IG per via sc.⁴⁻⁶

Lo studio ³ condotto in aperto, cross-over, della durata di 2 anni ha arruolato 30 pazienti (età media 44 anni) che sono stati randomizzati a ricevere 400 o 600 mg/kg/peso/mese, con frequenza differente:

- Ig sc (soluz. 16%) una volta alla settimana
- Ig ev (soluz. 5%) ogni 2 - 4 settimane.

I risultati dello studio non riportano differenze statisticamente significative tra la somministrazione sottocutanea e quella endovenosa sia relativamente all'endpoint primario composito costituito dal numero (rispettivamente 3,82 verso 4,12 episodi/pazienti/anno) e dalla gravità delle infezioni (rispettivamente 121 verso 163 di grado moderato) sia ai giorni di astensione dal lavoro da parte dei pazienti (12 giorni per entrambi i trattamenti).

Le reazioni avverse in seguito alla somministrazione ev sono state prevalentemente sistemiche e si sono verificate con il 5% delle infusioni, quelle seguite alla somministrazione sc prevalentemente di tipo locale (10,4% delle infusioni).

Due studi clinici,^{4,5} di cui uno della durata di 6 mesi in aperto (60 pazienti) e l'altro della durata di 12 mesi (65 pazienti), hanno arruolato anche pazienti pediatriche ed hanno previsto il passaggio per tutti i pazienti da un trattamento con Ig per via endovenosa alla somministrazione sottocutanea impiegando la specialità medicinale Vivaglobin®.

In entrambi gli studi il trattamento con Ig sc ha comportato un aumento nei livelli di Ig circolanti ed il numero e la gravità delle infezioni sono sovrapponibili a quelli riportati nel RCT sopradescritto.

L'evento avverso più frequente è risultato essere l'infiammazione nel sito di iniezione, riportato dal 91% dei pazienti.⁵

L'unico studio individuato per la specialità medicinale Subcuvia® è uno studio osservazionale prospettico, non controllato, in aperto, condotto in 12 pazienti in età pediatrica (età mediana: 10,9 anni) trattati per 6 mesi con Ig per via sc in dosi equivalenti a quelle mensili somministrate per via ev ma suddivise in somministrazioni settimanali o ogni due settimane.⁶

Esito primario dello studio sono state la sicurezza e tollerabilità (mediante i segni vitali ed i parametri di laboratorio): rispetto al baseline, i segni vitali e di laboratorio si sono mantenuti costanti ad eccezione del peso, aumentato in media di 0,4 kg a 3 mesi e di 1,4 kg a 6 mesi.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati (311 su 328 infusioni) sono state le lievi reazioni al sito di infusione che sono divenute meno frequenti dopo 1-2 mesi di trattamento.

L'incidenza di infezioni si è mantenuta simile a quella del periodo precedente (2 verso 2,4 infezioni/mese) mentre solo il 67% dei pazienti ha sperimentato una infezione nei 6 mesi dello studio (verso il 92% dei pazienti nei 12 mesi precedenti lo studio).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più frequenti sono le reazioni nel sito di iniezione come gonfiore, eritema e indurimento del sottocute (dal 91% al 100% dei pz trattati) che solo in rari casi sono severe ma che possono anche richiedere 3 - 4 giorni per una risoluzione completa. Questi effetti locali di solito non si manifestano dopo 2-3 mesi di trattamento.

Durante gli studi clinici l'incidenza di reazioni sistemiche gravi quali brividi, nausea e vomito è stata abbastanza bassa (dall'1 al 3,3%); in caso di infusione ev invece viene riportata un'incidenza del 5 - 8%.

Discussione:

dall'analisi delle evidenze disponibili e delle limitazioni espresse dalla CRF è emersa la decisione di approvare l'inserimento delle immunoglobuline umane normali per via sottocutanea in PT AVEN solamente dopo aver definito in modo più dettagliato, rispetto al PTR, gli ambiti di impiego.

Infatti è importante osservare che nell'ambito delle immunodeficienze primitive (PID) sono comprese anche le ipogammaglobulinemie congenite. Tra queste, il deficit isolato di IgA rappresenta la PID di gran lunga più frequente (1 su 600 -700 soggetti di origine europea). I soggetti che ne sono affetti possono apparire sani oppure presentare un aumento di incidenza di infezioni polmonari, di asma o di malattie atopiche, di artrite, di LES. Nei soggetti in cui al deficit di IgA si associa il deficit di IgG2 o di IgG4 l'aumentata incidenza di infezioni è la regola.

I dati che si ricavano da un monitoraggio per 20 anni di 204 soggetti indicano che i sintomi/malattie sopra descritte compaiono nell'80 % dei casi .

Nonostante ciò, il trattamento dei soggetti con deficit selettivo di IgA è solo *sintomatico*. Le IgA non possono e non devono essere sostituite con l'infusione di immunoglobuline o di plasma⁷ perché ciò aumenterebbe il rischio che il soggetto formi anticorpi anti - IgA.

I pazienti con deficit di IgA producono frequentemente auto-anticorpi e alcuni di essi sviluppano titoli significativi di anticorpi anti-IgA: questi li rendono suscettibili a gravi, anche se rare, reazioni anafilattiche se vengono trasfusi con sangue normale o emoderivati.⁸

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La terapia con immunoglobuline potrebbe essere vantaggiosa nei pazienti in cui al deficit di IgA si associa quello delle sottoclassi IgG2 e IgG4. Anche in questi casi, prima della infusione:

- a) dovrebbero essere ricercati gli anticorpi anti IgA (metodo della emoagglutinazione passiva PHA conferma le diagnosi cliniche di "sospetta reazioni anafilattica trasfusionale da IgA")⁹ e
- b) almeno in linea di principio, i pazienti dovrebbero ricevere sangue solo da donatori affetti a loro volta da deficit di IgA.

Nei soggetti con deficit di IgA è semplicemente necessario un monitoraggio per tutta la vita ed un trattamento sintomatico delle condizioni eventualmente associate.

La decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili e delle considerazioni scaturite dalla discussione, la Commissione del Farmaco AVEN esprime parere favorevole all'inserimento nel Prontuario Terapeutico AVEN delle immunoglobuline normali umane per via sottocutanea limitatamente ai pazienti affetti da sindrome di immunodeficienza primitiva (PID) che presentano scarsa compliance o scarsa tollerabilità alla somministrazione endovenosa. Si intende che non è compresa nel trattamento il deficit di IgA in quanto secondo le evidenze non dovrebbe essere trattato con le immunoglobuline umane normali sia per via endovenosa sia per via sottocutanea in quanto tale terapia aumenterebbe il rischio che il soggetto formi anticorpi anti - IgA.

Bibliografia:

1. Subcuvia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Vivaglobin. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. Chapel HM et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol 2000;20:94
4. Gardulf A et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective, multi-national study. J Clin Immunol 2006;26:177
5. Ochs HD et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2006;26:265
6. Fasth A, Nystrom J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. Acta Paediatrica 2007;96:1474-78
7. Cooper Max D & Schroeder H W jr. Immunodeficienze primarie. Harrison. Principi di Medicina Interna, 15^a edizione MacGraw- Hill 2002 pag. 2134 e segg.
8. Sandler SG et al. IgA anaphylactic transfusion reactions. Transf Med Rev 1995;9 : 1-8
9. Sandler SG et al. Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. Blood 1994; 84: 2031-5

V. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

Non sono attualmente disponibili nuovi documenti della CRF rispetto a quelli presentati nella riunione del 28 luglio 2009.

VI. Varie ed eventuali

- Variazione delle date delle riunioni della CF AVEN: su richiesta di alcuni componenti, le date delle riunioni di novembre e dicembre verranno spostate. Verrà inviata a tutti i componenti la CF AVEN una proposta riportante le date alternative.
- Richiesta di parere in merito all'impiego di sorafenib per un paziente pediatrico affetto da tumore epatico primitivo (HCC) criptogenetico, già in trattamento con sorafenib dal 2006: richiesta pervenuta dalla Prof.ssa Erica Villa dell'U.O. Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. La Commissione del Farmaco AVEN esprime parere FAVOREVOLE alla prosecuzione della terapia in corso con sorafenib, previa acquisizione del consenso informato dai genitori del paziente trattandosi di un uso off-label nei pazienti pediatrici. Tale trattamento sarà comunque erogato dall'Azienda Sanitaria di residenza.

La riunione si chiude alle 18.00

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.