

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 10/04/2009

Alla c.a. Componenti della Commissione Provinciale del farmaco di Modena
Loro Sedi

OGGETTO: Verbale riunione Commissione Provinciale di Modena.

Presenti

C. Andreoli, N. Carulli, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, R. Esposito, E. Longinotti, S. Maltoni, G. Pinelli, A. Tassi

Assenti

G. Benedetto, M. Bondi, G. Cioni, N. Magrini, P. Nichelli, S. Ricci, L. Richeldi. R. Rossi.

Assenti giustificati

N. Borelli, M. Grandi, L. Iughetti, G. Longo, G. Luppi, A. M. Marata, M. Marazzi, M. Pantaleoni, T. Pesi, S. Santachiara.

La riunione si è tenuta il 25 marzo 2009 a partire dalle 15:15 presso l'aula Coppo dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno:

I. APPROVAZIONE DEL VERBALE DELLA RIUNIONE DEL 24/02/2009

II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Principio attivo, nome commerciale, dosaggio e forma farmaceutica	Richiedente e data	Indicazione richiesta	in PTR
acido risedronico (Actonel, Optinate) 5 mg 28 cpr 30 mg 14 cpr* 35 mg 4 cpr 75 mg 2 cpr * disponibile solo per Actonel	A. Cagnacci, Centro per la Menopausa, ASL	cpr da 5 mg (1cpr/die), trattamento di - osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. - osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. - prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi - mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti. risedronato cpr da 35mg 1cpr/settimana) trattamento di - osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. - osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca - osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture risedronato cpr da 75mg (1 cpr per due giorni consecutivi al mese) - trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture risedronato cpr da 30 mg : 30mg/die per la malattia ossea di Paget.	SI

II. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- **cetuximab** (Erbix) per un paziente affetto da tumore del colon-retto. Richiesta di C. Muciarini (20/3/2009)
- **trabectedin** (Yondelis) per paziente affetto da tumore a cellule granulari della parete toracica in progressione di malattia dopo 3 linee di chemioterapia. Richiesta di R. Guerzoni e F. Giovanardi (19/03/2009)
- **tossina botulinica A** (Botox) per due pazienti affetti da SLA per il trattamento della scialorrea. P. Vacondio, Distretto 3 (09/03/2009)

IV. VARIE ED EVENTUALI

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

I. APPROVAZIONE DEL VERBALE DELLA RIUNIONE DEL 24/02/2009

Il verbale è stato approvato all'unanimità.

II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

1. Acido risedronico (Actonel, Optinate, 5 mg 28 cpr, 30 mg 14 cpr – disponibile solo per Actonel -, 35 mg 4 cpr, 75 mg 2 cpr)

Richiesta inviata da Prof. A. Cagnacci, Centro per la Menopausa, ASL di Modena (PG 21304 del 13/03/2009).

Impiego proposto: prevenzione e cura dell'osteoporosi.

Motivazione: "L'ambulatorio della Menopausa e dell'Osteoporosi del Policlinico segue circa 800-1000 pazienti all'anno. Una certa percentuale di queste donne ha i segni clinici o densitometrici di osteoporosi postmenopausale. Le attuali indicazioni al limitato uso della terapia ormonale sostitutiva per lunghi periodi fa sì che un largo numero di queste pazienti debba ricorrere a terapie specifiche per la protezione dell'osso e della prevenzione delle fratture da osteoporosi. Al di là del miglioramento della stile di vita e dell'integrazione minerale e vitaminica esiste quindi la necessità di potere prescrivere farmaci specifici per la riduzione del rischio di frattura. A questo scopo i bifosfonati rappresentano senza dubbio i farmaci con la più grande sperimentazione e quelli indubbiamente dotati di provata efficacia terapeutica. Tra questi il risedronato rappresenta il farmaco con il migliore profilo di efficacia clinica associata a minore incidenza di effetti collaterali."

Note della Segreteria Scientifica

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** Actonel, Optinate (5 mg 28 cpr, 30 mg 14 cpr – disponibile solo per Actonel -, 35 mg 4 cpr, 75 mg 2 cpr).
- **ATC5:** M05BA07
- **Indicazioni terapeutiche registrate:**

Dosaggio e posologia	Indicazioni terapeutiche registrate	Classe di rimborsabilità e prezzo al pubblico (agg. marzo 2009)
cpr da 5 mg (1cpr/die)	trattamento di - osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. - osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti.	A79 32,00€
cpr da 35mg 1cpr/settimana)	trattamento di - osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. - osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca - osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture	A79 36,34€
cpr da 75mg, 1 cpr x 2 gg consecutivi/mese	trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture	A79 37,62€
cpr da 30 mg (30mg/die)	malattia ossea di Paget	C (dosaggio disponibile solo per Actonel) 173,53€

- **Posologia e modo di somministrazione:** a seconda dell'indicazione (vedi tabella precedente)
- **Farmaci già presenti in PTP** con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	via di somm.	Specialità disponibile	Classe di rimborsabilità e prezzo	Indicazioni terapeutiche approvate
M05BA02	Clodronato disodico	ev	Difosfonal 300 mg/10 ml fl	A42 (63,18€)	Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo.
M05BA02	Clodronato disodico	im	Clody 100 mg/3,3 ml fl	C (20,65€)	Iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Inquadramento della patologia¹

La richiesta di inserimento riguarda un bifosfonato, l'acido risedronico, da impiegarsi nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa e negli uomini che presentano elevato rischio di fratture (questa ultima indicazione è presente solo per il dosaggio da 35 mg/settimana).

La prima definizione di osteoporosi risale al 1994 quando un ristretto gruppo di lavoro associato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ma finanziato dall'industria farmaceutica, definì come "normale" la densità minerale ossea della donna giovane-adulta e di conseguenza fu definita "osteoporosi" una condizione con densità ossea (BMD) di 2,5 deviazioni standard al di sotto del picco di massa ossea della donna giovane.

Gli stessi autori ammisero che questi erano limiti arbitrari, identificati per finalità epidemiologiche e non il parametro strumentale che sarebbe invece successivamente entrato nell'uso clinico comune e che vede nella misurazione della BMD il mezzo diagnostico principale, se non l'unico, per diagnosticare l'osteoporosi.

Nel 2001 una Consensus Conference promossa dal National Institute of Health (NIH) americano ha definito invece l'osteoporosi come un "disturbo dello scheletro caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone ad un aumentato rischio di frattura"; in particolare, viene precisato che "la resistenza dell'osso esprime l'integrazione della densità e della qualità dell'osso", puntualizzando che la fragilità di un osso non dipende esclusivamente dalla sua mineralizzazione (misurata mediante la BMD) ma anche dalle sue caratteristiche qualitative.

Nei primi mesi del 2008 sono stati pubblicati tre articoli sulla prevenzione delle fratture in cui il significato dell'aumento della BMD mediante il trattamento farmacologico viene notevolmente ridimensionato.

Infatti, senza nulla togliere all'importanza dei bifosfonati in popolazioni selezionate, questi articoli evidenziano come, in realtà, la maggioranza delle fratture si verifica a seguito di una caduta in persone nelle quali il valore di BMD non è indicativo di osteoporosi e che il trauma (che può essere anche lieve) alla base della frattura agisce solitamente su un osso reso fragile da cause diverse dalla demineralizzazione.

Alla luce di questi nuovi dati si può pertanto concludere che agire esclusivamente sulla densità ossea consente di prevenire solo una piccola percentuale di fratture e che quindi la scelta di iniziare un trattamento di prevenzione delle fratture con bifosfonati deve essere effettuata attentamente e caso per caso, tenendo conto degli eventi avversi, anche rilevanti, che possono verificarsi per trattamenti inevitabilmente protratti.

Alla luce delle considerazioni sopra esposte, la CPF ha tuttavia preso atto che effettivamente in PTP non sono al momento presenti formulazioni orali di bifosfonati utilizzabili nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e nella prevenzione delle fratture ed ha pertanto preso in considerazione l'opportunità di inserire nel PTP un bifosfonato orale per queste indicazioni.

La CPF ha effettuato quindi una valutazione delle evidenze disponibili sia per l'acido risedronico che per quello alendronico (i principi attivi che finora si sono dimostrati maggiormente efficaci) nella prevenzione delle fratture in donne in post-menopausa.

Proprietà farmacologiche

Alendronato e risedronato sono bifosfonati attivi per via orale.

Come tutti i bifosfonati, inibiscono selettivamente il riassorbimento osseo operato dagli osteoclasti mentre non modificano né l'attività osteoblastica né la mineralizzazione ossea.

Dopo somministrazione orale hanno entrambi una scarsissima biodisponibilità (circa 0,6-0,7%)^{2,3} che viene ulteriormente ridotta in presenza di cibo. Della quota assorbita, circa il 50% va a fissarsi sull'osso dove rimane per diverse settimane, mentre la quota rimanente viene eliminata immodificata nelle urine.

Evidenze disponibili¹

Acido risedronico

L'efficacia di acido risedronico in somministrazione giornaliera per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture in donne in post-menopausa è stata valutata in una recente revisione sistematica Cochrane.⁴

La revisione ha incluso tutti gli studi randomizzati e controllati di durata uguale o superiore ad un anno, in cui le pazienti randomizzate a acido risedronico fossero state confrontate con placebo o calcio + vitamina D o entrambi; nel caso in cui alle pazienti del gruppo placebo fossero stati somministrati calcio e/o vitamina D, questi ultimi dovevano essere dati anche alle pazienti assegnate al trattamento attivo con acido risedronico. L'esito considerato è stata l'incidenza di fratture.

La qualità degli studi è stata stabilita sulla base della presenza o meno dell'occultamento dell'assegnazione al trattamento, della cecità e del tasso di abbandono dallo studio.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

La revisione ha incluso 7 RCT, 5 in prevenzione secondaria e 2 in prevenzione primaria, per un totale di 14.049 pazienti di cui 4.746 trattate con placebo e le rimanenti con acido risedronico.

La durata del follow-up era compresa tra 2 e 3 anni e l'età media delle pazienti tra 51 e 78 anni. In 6 su 7 studi, alle pazienti era somministrato anche 1 g di calcio al giorno e in 3 studi sono state somministrate fino a 500 UI di vitamina D al giorno.

I dati di efficacia a favore di acido risedronico 5 mg/die rispetto a placebo nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture sono riportati di seguito

tipo di frattura	prevenzione primaria	prevenzione secondaria	prevenzione primaria e secondaria
vertebrale	NSS	RR: 0,61; IC95%: 0,50-0,76 ARR: 5%	RR 0,63; IC95%: 0,51-0,77
non vertebrale	NSS	RR: 0,80; IC95%: 0,72-0,90 ARR: 2%	RR 0,80; IC95%: 0,72-0,90
d'anca	dato non disponibile	RR: 0,74, IC95%: 0,59-0,94 ARR: 1%	RR: 0,74, IC95%: 0,59-0,94
di polso	dato non disponibile	NSS	NSS

NSS: non statisticamente significativo

Per quel che riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, dagli studi considerati dalla revisione non sono emerse differenze rispetto al placebo.

Relativamente invece alla formulazione di risedronato da 75 mg/die (da somministrare per 2 giorni consecutivi al mese), i dati preliminari di efficacia sono per il momento disponibili solo con un follow-up ad un anno.⁵

Acido alendronico¹

I primi risultati di efficacia per alendronato furono conseguiti in donne con già una storia di fratture vertebrali ovvero in prevenzione secondaria.^{6,7}

Successivamente ne è stata dimostrata l'efficacia anche in prevenzione primaria.⁸ In questo ultimo caso l'effetto è evidente soprattutto sulle fratture vertebrali e nelle donne con demineralizzazione più accentuata (T score medio del campione in esame - 3,13). Tuttavia anche il rischio di fratture non vertebrali risulta ridotto in modo significativo da un trattamento protratto per 4 anni.¹

Una recente revisione Cochrane⁹ ha valutato tutti gli studi clinici disponibili per l'acido alendronico. La revisione ha incluso studi in cui pazienti affette da osteoporosi postmenopausale venivano randomizzate ad un trattamento di almeno un anno con acido alendronico oppure placebo e/o calcio + vitamina D. nel caso in cui il gruppo placebo fosse trattato con calcio e vitamina D, questo supplemento doveva essere stato somministrato anche al gruppo in trattamento attivo.

Come per la revisione su acido risedronico anche in questo caso l'esito valutato è stata l'incidenza di fratture.

La revisione ha incluso 11 studi (di cui 3 in prevenzione primaria e 8 in prevenzione secondaria) per un totale di 12.068 donne di cui 5.525 avevano ricevuto placebo.

Acido alendronico (10 mg/die) si è dimostrato significativamente più efficace del placebo sia nella prevenzione primaria (per le fratture vertebrali) che secondaria delle fratture ed in particolare

tipo di frattura	prevenzione primaria	prevenzione secondaria	prevenzione primaria e secondaria
vertebrale	RRR: 45% (RR 0,55, IC95%: 0,38-0,80) ARR: 2%	RRR: 45% (RR 0,55, IC95%: 0,43-0,69) ARR: 6%	RRR: 45% (RR 0,55, IC95%: 0,45-0,67)
non vertebrale	NSS	RRR: 23% (RR 0,77, IC95%: 0,64-0,92) ARR: 2%	RRR: 16% (RR 0,84, IC95%: 0,74-0,94)
d'anca	NSS	RRR: 53% (RR 0,47, IC95%: 0,26-0,85) ARR: 1%	RRR 40% (RR 0,60, IC95%: 0,40-0,92),
di polso	NSS	RRR: 50% (RR 0,50, IC95%: 0,34-0,73) ARR: 2%	

NSS: non statisticamente significativo

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Relativamente agli effetti avversi, dagli studi considerati gli autori non hanno rilevato differenze statisticamente significative rispetto al placebo.

La monodose settimanale di 70 mg possiede al momento solo documentazioni di equivalenza rispetto alla dose giornaliera in riferimento ad esiti surrogati: BMD, marcatori di riassorbimento – neoformazione ossea.¹⁰

Dalla valutazione dei due bifosfonati orali, la CPF ha ritenuto che quello con migliori evidenze al momento disponibili sia l'acido alendronico che si è dimostrato efficace nella riduzione delle fratture sia in prevenzione primaria (per quelle vertebrali) sia in prevenzione secondaria.

Considerando inoltre che l'acido alendronico è al momento disponibile in commercio anche come prodotto equivalente e che quindi l'acquisto di questo farmaco sarebbe associato ad un maggior risparmio economico per il SSN, la CPF ha deciso di inserire in PTP l'acido alendronico per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale sia nella formulazione giornaliera da 10 mg sia in quella settimanale da 70 mg.

La CPF tiene inoltre a ricordare che

- negli studi che hanno dimostrato l'efficacia dei bifosfonati, era previsto un apporto controllato di calcio e vitamina D che pertanto deve essere sempre associato alla terapia con acido alendronico.¹¹
- la prescrizione di acido alendronico a carico del SSN potrà avvenire esclusivamente nell'ambito delle indicazioni specificate dalla nota 79 ovvero nelle seguenti condizioni:
 1. soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi
 2. soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore
 3. soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi)
 4. soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:
 - storia familiare di fratture vertebrali
 - artrite reumatoide e altre connettiviti
 - pregressa frattura osteoporotica al polso
 - menopausa prima 45 anni di età
 - terapia cortisonica cronica

Bibliografia

1. Maestri E et al. Vecchi e nuovi bisfosfonati nella prevenzione delle fratture legate ad osteoporosi. Informazioni sui Farmaci. 4/2008
2. Scheda tecnica Acido risedronico. Farmadati, ultimo aggiornamento 14/04/2009
3. Scheda tecnica Acido alendronico. Farmadati, ultimo aggiornamento 14/04/2009
4. Wells G et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No: CD004523.
5. Delmas PD et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int* 2008; 19:1039-45
6. Black DM et al. for the Fracture Intervention Trial Research Group Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
7. Ensrud KE et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med* 1997; 157:2617-24.
8. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk on fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
9. Wells GA et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155.
10. Schnitzer T et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once-weekly Study Group. *Ageing* 2000; 12:1-12.
11. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Miner Res* 2006; 21:1565-70.

II. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- **cetuximab** (Erbix) per un paziente affetto da tumore del colon-retto. Richiesta di C. Mucciarini (20/3/2009). **Richiesta approvata.**

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- **trabectedin** (Yondelis) per paziente affetto da tumore a cellule granulari della parete toracica in progressione di malattia dopo 3 linee di chemioterapia. Richiesta di R. Guerzoni e F. Giovanardi (19/03/2009). **Richiesta approvata.**
- **tossina botulinica A** (Botox) in due pazienti affetti da SLA per il trattamento della scialorrea. P. Vacondio, Distretto 3 (09/03/2009). **Richiesta approvata.**

IV. VARIE ED EVENTUALI

- ✓ **fondaparinux** nella profilassi della TVP nella chirurgia ortopedica: proposta di eliminare la RMP e di estendere a tutta la durata della terapia. Prima di approvare qualsiasi modifica alla procedura di richiesta di fondaparinux, la Dr.ssa Maltoni si informerà sulle procedure seguite dalle altre CPF dell'AVEN e della Regione Emilia-Romagna.
- ✓ **efalizumab**: la Dr.ssa Maltoni comunica ai membri della CPF che l'EMA ha emesso un avviso di sospensione alla commercializzazione di efalizumab da intendersi esteso a tutti i paesi membri. Ciò è avvenuto in seguito ad una rivalutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del CPMP dopo che erano stati segnalati casi di Leucoencefalite Multifocale Progressiva, LMP, e di altri eventi avversi gravi in pazienti affetti da psoriasi a placche in trattamento continuo con efalizumab. Al momento l'AIFA non ha ritirato dal commercio il farmaco che tuttavia si intende utilizzabile solo per pazienti già in trattamento per permettere loro di essere gradualmente indirizzati verso altre terapie (vedi comunicazione AIFA allegata al presente verbale e consultabile all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.it/allegati/nii_raptiva_230209.pdf). Sulla base di queste considerazioni la CRF ha eliminato il principio attivo dal PTR e la CPF decide di attuare lo stesso provvedimento per il Prontuario di Modena.
- ✓ adozione di un modello generico di **modulo di consenso informato** per gli utilizzi off-label, esame del foglio informativo per il paziente messo a punto dal Dott. P. Vacondio per la prescrizione off-label di tossina botulinica A in pazienti affetti da SLA con scialorrea. La Dr.ssa Maltoni illustra il foglio informativo per il paziente messo a punto dal Dr. Vacondio e il modulo del consenso informato che potrebbe essere utilizzato dai clinici delle due Aziende della Provincia in occasione della proposta di un trattamento off-label ad un proprio paziente. I membri della CPF fanno notare che il foglio informativo per il paziente messo a punto dal Dottor Vacondio dovrebbe essere modificato a pag. 1 ovvero la frase "Il trattamento con tossina botulinica comporta una iniezione nella loggia della ghiandola parotidea e/o a livello delle ghiandole sottomandibolari¹ dopo attento esame clinico" contenuta nella Sezione "Cosa comporta la sua partecipazione" dovrebbe essere modificata "Il trattamento con tossina botulinica comporta una iniezione nella loggia **della ghiandola parotidea** dopo attento esame clinico" poiché all'iniezione nella ghiandola parotidea sono associati minori effetti collaterali. La CPF concorda inoltre che il modulo per l'acquisizione del consenso informato possa essere adottato come modulo standard da parte dei clinici delle due Aziende.
- ✓ notizie dal coordinamento delle segreterie scientifiche delle CPF della Regione Emilia-Romagna e dalla CRF (In primo piano relativo alla riunione della CRF del 12/02/2009). La Dr.ssa Maltoni ha illustrato le decisioni assunte dalla CRF durante la riunione del 12 febbraio us.

La riunione si è conclusa alle ore 17:15

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

¹ Ghiandole a livello del collo deputate alla produzione di saliva