

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena, 16/12/2009

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

OGGETTO: Verbale riunione 10/12/2009 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Francesco Alberici, Lina Bianconi, Corrado Busani, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centeraro, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Nilla Poncemmi, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Elisabetta Spadini, Nilla Viani.

Assenti: Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Giovanni Bologna, Carlo Cagnoni, Nicola Carulli, Giorgio Cioni, Paolo Cironi, Mauro De Rosa, Nicola Magrini, Giovanni Pedretti.

E' inoltre presente Lisa Daya in qualità di rappresentante della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 10 dicembre 2009 alle ore 14.30 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 23 novembre 2009

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione della richiesta di inserimento del principio attivo:

rivastigmina nella formulazione transdermica **APPROVATO**

Exelon® cerotto 4,6 mg/24 H (5 cm²) e 9,5 mg/24 H (10 cm²) - Classe A p(h-t)/Nota 85; N06DA03

Richiesta inviata da:

- Prof. Mirco Neri - Centro Esperto Distretto di Modena, AUSL di Modena;
- Dr.ssa Vanda Menon – Consultorio Psicogeriatrico/UVA del Distretto di Carpi, AUSL di Modena;
- Dr. Andrea Fabbo – Consultorio Psicogeriatrico/UVA del Distretto di Mirandola, AUSL di Modena.

Impiego proposto: trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Note dalla Segreteria Scientifica:

La CRF, nella seduta del 15 gennaio 2009, ha deciso di inserire in PTR la formulazione in cerotto transdermico del principio attivo rivastigmina con la seguente limitazione "limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile".

Il farmaco è stato autorizzato con procedura centralizzata EMEA con la seguente indicazione "esclusivamente per trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave".^{1,2}

Posologia: la dose iniziale è 4,6 mg/24 ore; su parere medico e dopo almeno 4 settimane di trattamento può essere aumentata a 9,5 mg/24 ore (dose efficace raccomandata e dose giornaliera di mantenimento).¹

I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno sulla parte superiore del braccio o del torace e non se ne raccomanda l'applicazione sulla coscia o sull'addome a causa della ridotta biodisponibilità quando il cerotto è applicato a queste aree del corpo. L'emivita è di circa 3 ore dopo la rimozione del cerotto.

Per minimizzare i potenziali rischi di irritazione cutanea deve essere evitata la riapplicazione nello stesso punto mediamente per due settimane.

Il costo mensile della terapia con il cerotto di rivastigmina alla dose di 9,5 mg/24 ore è di circa 108 €; il costo mensile con le capsule alla dose di 4,5 mg/2 volte die oppure alla dose di 6 mg/2 volte die è di circa 107 €.

Analisi delle evidenze disponibili:

In letteratura sono disponibili due studi di farmacocinetica che hanno valutato il profilo della rivastigmina transdermica rispetto alle formulazioni orali.^{3,4}

Si tratta di due studi randomizzati, in aperto: il primo³ è stato condotto su volontari sani ed ha confrontato il cerotto da 9,5 mg/24 ore con la singola somministrazione della soluzione orale da 3 mg; il secondo⁴ ha incluso 51 pazienti con demenza di Alzheimer e ha confrontato l'uso orale (capsule 1,5 - 6 mg ogni 12 ore) con il cerotto (5-20 cm²) a dosi crescenti per la durata di 14 giorni.

In entrambi gli studi il cerotto di rivastigmina ha presentato una curva concentrazione/tempo più graduale con livelli di picco più bassi e un tempo al raggiungimento del picco plasmatico più lungo rispetto alla rivastigmina

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord – Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

assunta per via orale. L'esposizione media alla rivastigmina nell'arco delle 24 ore (AUC) con un cerotto da 9,5 mg è stata simile a quella osservata con le capsule da 6 mg somministrate 2 volte al giorno. ⁴

La commercializzazione della formulazione transdermica è stata autorizzata sulla base dei risultati dello studio IDEAL (Investigation of transDermal Exelon in Alzheimer disease): si tratta di un RCT multicentrico, verso placebo, in doppio cieco, double-dummy, della durata di 24 settimane. E' stato condotto su 1.195 pazienti con malattia di Alzheimer (DA), di età compresa tra 50 e 85 anni, con punteggio MMSE compreso tra 10 e 20 non ospedalizzati. ⁵

I pazienti sono stati randomizzati:

- al cerotto di rivastigmina da 10 cm² (9,5 mg/24 ore) (293 pz),
- al cerotto di rivastigmina da 20 cm² (17,4 mg/24 ore) (303 pz) non in commercio in Italia,
- alle capsule di rivastigmina da 6 mg/2 volte al giorno (297 pz) oppure
- a placebo/2 volte al giorno (302 pz).

La titolazione della dose è avvenuta per 16 settimane, seguite da una fase di mantenimento di 8 settimane. L'endpoint primario di efficacia consiste nella valutazione delle variazioni, rispetto al baseline, della scala cognitiva secondaria dell'Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) e la valutazione clinica globale del medico attraverso la scala Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC).

L'81,2% (970/1.195 pz) dei pazienti arruolati ha concluso lo studio; a 6 mesi è stato possibile osservare un miglioramento, rispetto al baseline, statisticamente significativo nella scala ADAS-Cog. Si è infatti osservata una riduzione media di - 1,6 punti dello score con i cerotti da 9,5 mg, di - 2,6 con i cerotti da 17,4 mg e di - 1,6 con rivastigmina orale ed un aumento medio di 1 punto dello score per i pazienti del gruppo placebo.

Considerando la scala ADCS-CGIC si è osservato un miglioramento nei pazienti trattati con rivastigmina rispetto al placebo, ma tale miglioramento è statisticamente significativo solo nel gruppo trattato con il cerotto da 9,5 mg ed in quello con le capsule.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, gli eventi avversi sono stati di entità lieve/moderata e di natura colinergica; i più frequenti sono stati nausea, vomito e diarrea.

La frequenza complessiva degli eventi avversi è stata inferiore nei pazienti trattati con il cerotto da 9,5 mg rispetto alle capsule. In particolare il cerotto da 9,5 mg ha causato meno disturbi gastrointestinali rispetto alle capsule: nausea (7,2% vs 23,1%) e vomito (6,2% vs 17,9%), ma si è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi gravi (7,9% vs 7,1%) e di interruzioni del trattamento (10,7% vs 8,5%). Anche gli eventi avversi del sistema nervoso sono stati responsabili dell'interruzione del trattamento (3,1% vs 2,7%).

Un altro evento avverso da segnalare è l'irritazione cutanea correlata alla somministrazione transdermica, responsabile del 2,4% dei drop out (rispetto al 0,3% con placebo). ⁵

Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

1. il principio attivo rivastigmina nella formulazione orale è presente in tutti i PTP delle quattro Province AVEN;
2. lo studio IDEAL, che ha portato alla commercializzazione delle rivastigmina in formulazione transdermica, sembra dimostrare che il cerotto applicato una volta al giorno sia efficace quanto le capsule da 6 mg somministrate due volte/die nel migliorare la funzione cognitiva nei pazienti con morbo di Alzheimer;
3. ai fini pratici l'impiego del cerotto può costituire un'alternativa terapeutica per quei pazienti per i quali non è possibile utilizzare la via orale;
4. non esistono studi di confronto diretto verso altri farmaci anticolinergici, al fine di poterne definire il posto in terapia;
5. si sottolinea che anche in questo caso poiché nello studio non sono stati valutati esiti clinici quali il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità ed il carico assistenziale per il caregiver non esistono prove che l'uso di tale farmaco si traduca in benefici dal punto di vista clinico e sociale.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili, del fatto che la formulazione orale di rivastigmina è già presente in tutti i PTP dell'AVEN e delle considerazioni scaturite dalla discussione, la Commissione del Farmaco AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento nel Prontuario Terapeutico AVEN del principio attivo rivastigmina in formulazione cerotto transdermico limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile.

Bibliografia:

1. Exelon. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Exelon. EPAR Revision 19 (13/2/2009)
3. Lefebvre G et al. Pharmacokinetics and bioavailability of the novel rivastigmine transdermal patch versus rivastigmine oral solution in healthy elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48:246-52.
4. Lefebvre G et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:106-14.
5. Winblad B et al. A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69 (Suppl.1): S14-S22.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord – Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

III. Stato di avanzamento dei lavori e presentazione del lavoro fatto per il Prontuario Terapeutico AVEN

Prima di iniziare la discussione viene proposto, sulla base di una richiesta pervenuta alla Segreteria Scientifica, di inserire nella classe ATC C – Sistema cardiovascolare il dosaggio 320 mg del principio attivo valsartan già presente in PT AVEN: tale dosaggio presenta la sola indicazione nel “Trattamento dell’ipertensione arteriosa essenziale”. La Commissione del Farmaco AVEN ribadisce che, in linea generale, i nuovi dosaggi di principi attivi e relative formulazioni già presenti in PT AVEN vengono inserite nel Prontuario Terapeutico senza approfondire la discussione a meno che non sia variata anche l’indicazione registrata. Pertanto, visto che tale dosaggio non comporta alcuna variazione nelle indicazioni registrate, **la CF AVEN decide di inserire in PT AVEN le compresse di valsartan da 320 mg.**

La Segreteria Scientifica ha elaborato una bozza del PT AVEN per le seguenti classi ATC:

H – Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

J – Antimicrobici generali per uso sistemico

sulla base dei criteri stabiliti ed approvati nella riunione tenutasi il 29 settembre us.

Ai presenti viene distribuita la bozza del PT AVEN con le proposte di rivalutazione e/o di eliminazione di principi attivi, formulazioni e dosaggi con le relative motivazioni.

Dall’analisi del documento le principali decisioni assunte dalla CF AVEN sono le seguenti:

1. Classe ATC H:

- *ormone somatotropo*: vengono inserite in PT AVEN solo le specialità medicinali che si sono aggiudicate la gara regionale; viene inoltre proposto di chiedere alla CRF di esprimere un parere sui farmaci biosimilari disponibili in commercio, non solo quelli a base di ormone somatotropo;

2. Classe ATC J:

oltre all’analisi dell’intera classe, è stata presa in considerazione la richiesta di inserimento del principio attivo:

- **ceftidoren pivoxil**: **PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Giasion 20 compresse riv 200 mg, classe A; J01DD16

Richiesta inviata da:

Dr. Livio Presutti, U.O. Otorinolaringoiatria dell’Az. Ospedaliero - Universitaria Policlinico di Modena.

Note dalla Segreteria Scientifica:

Il principio attivo ceftidoren pivoxil è una cefalosporina orale di III generazione, immesso in commercio in Italia nel maggio 2008 e non presente in PTR.

L’impiego proposto dal clinico richiedente corrisponde alle indicazioni registrate: trattamento delle seguenti infezioni causate da microrganismi sensibili: faringo-tonsillite acuta, sinusite mascellare acuta, esacerbazione acuta della bronchite cronica, polmonite acquisita in comunità, da lieve a moderata, infezioni non complicate della pelle e delle strutture della pelle, come cellulite, ferite infette, ascessi, follicolite, impetigine e foruncoli. Si tratta di un profarmaco ottenuto come estere con l’acido pivaloico del ceftidoren ed agisce inibendo la sintesi della parete cellulare batterica grazie alla sua affinità per le proteine che legano la penicillina.

La Segreteria Scientifica ricorda che le cefalosporine orali sono state oggetto di una approfondita valutazione da parte del gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci antimicrobici, che aveva concluso che nella pratica clinica ospedaliera, oltre l’uso in caso di patologie delle vie aeree inferiori ed urinarie non gravi sia di adulti che di bambini, le cefalosporine metossiminiche orali sono utilizzate nella terapia sequenziale quando un iniziale trattamento con una cefalosporina metossiminica parenterale ha stabilizzato il paziente e si prevede una prossima dimissione.

Pertanto è stato ritenuto sufficiente avere a disposizione un’unica cefalosporina metossiminica orale che presenti documentazione clinica di efficacia sia nel trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie sia delle vie urinarie: **cefixima** e **ceftibuten** si sono dimostrate entrambi efficaci in tali indicazioni e sono stati messi in gara in concorrenza.

In occasione della gara farmaci aggiudicata nel 2009, il lotto di gara è stato aggiudicato alla specialità medicinale economicamente più conveniente ovvero a Isocef a base di ceftibuten, che pertanto è presente in PT AVEN.

Analisi delle evidenze:

La ricerca bibliografica condotta su Medline ha consentito di reperire cinque studi randomizzati controllati con le seguenti caratteristiche:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- a. un RCT, condotto in Thailandia, ha arruolato 142 pazienti pediatriche (età 1 – 15 anni) affetti da sinusite batterica acuta non complicata; i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceftidoren (8-12 mg/kg/die) oppure amoxicillina/clavulanato (80-90 mg/kg/die) per 14 giorni. La variazione dei sintomi della sinusite era valutata quotidianamente dai pazienti o dai genitori mediante uno score quantitativo (S5 Score); l'endpoint primario (l'incidenza del miglioramento) è stato misurato ai giorni 7 e 14 dagli sperimentatori.² Al giorno 14 l'incidenza del miglioramento dei sintomi è simile nei due gruppi (78,8% per ceftidoren pivoxil vs 84,7% per amoxicillina/clavulanato; p=ns).
- b. uno studio di fase I che ha arruolato 20 volontari sani per valutare i parametri farmacocinetici e farmacodinamici del farmaco.³
- c. un RCT in doppio cieco, double dummy, in cui ceftidoren pivoxil (200 mg x 2/die per 5 giorni) è stato confrontato verso cefuroxima axetile (250 mg x2/die per 10 giorni) nell'esacerbazione acuta della bronchite cronica. La popolazione mITT era di 541 pazienti. Il successo clinico (endpoint primario) è sovrapponibile nei due gruppi (79,9% per ceftidoren vs 82,7% per cefuroxima axetile) con una differenza assoluta di – 2,8% (95%CI – 9,7% , 3,6%).⁴
- d. un RCT in cui 802 pazienti non ospedalizzati affetti da CAP sono stati randomizzati a ricevere ceftidoren pivoxil 200 mg x 2/die oppure 400 mg x 2/die oppure amoxicillina/clavulanato 875/125 mg x 2/die per 14 giorni. I pazienti (età media 50 anni) sono stati valutati al termine della terapia ed al follow up: l'incidenza di guarigione è sovrapponibile nei tre gruppi senza differenze statisticamente significative.⁵
- e. un RCT dal disegno simile al precedente in cui 851 pazienti non ospedalizzati ed affetti da CAP sono stati trattati con ceftidoren pivoxil 200 mg x 2/die oppure 400 mg x 2/die oppure cefpodoxime proxetil 200 mg x2/die. Anche in questo caso i risultati dello studio sembrerebbero dimostrare una sovrapponibilità dei tre trattamenti nell'incidenza di guarigione.⁶

Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

1. si concorda con le considerazioni del gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci antimicrobici riguardo al fatto che sia utile avere a disposizione in PT AVEN un'unica cefalosporina metossiminica orale che presenti documentazione clinica di efficacia sia nel trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie sia delle vie urinarie;
2. attualmente in PT AVEN è presente il principio attivo ceftibuten che soddisfa i criteri sopradescritti;
3. dall'analisi delle evidenze disponibili non emerge che il principio attivo ceftidoren pivoxil introduca nuovi elementi rilevanti per la pratica clinica rispetto alla cefalosporina orale già presenti in PT AVEN.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle conclusioni del gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci antimicrobici e delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime PARERE NON FAVOREVOLE ad inviare la richiesta di inserimento del principio attivo ceftidoren pivoxil in Prontuario Terapeutico Regionale.

Bibliografia:

1. Giasion. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Poachanukoon O. et al. Efficacy of ceftidoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther.* 2008; 30(10):1870-9.
3. Sádaba B. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of ceftidoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter.* 2007; 20(1):51-60.
4. Alvarez-Sala JL et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with ceftidoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(5): 1762-7
5. Fogarty CM et al. A comparison of ceftidoren pivoxil and amoxicillin/ clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clin Ther.* 2002; 24(11): 1854-70.
6. van Zyl L et al. Ceftidoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2002; 24(11): 1840-53.

La Segreteria Scientifica viene incaricata di elaborare la nuova bozza del PT AVEN per le classi ATC L e M per la prossima riunione.

IV. Relazione sulla presentazione della delibera regionale sui farmaci per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età

Il 2 dicembre us si è tenuto a Bologna un incontro di approfondimento con gli oculisti e con le Direzioni Sanitarie relativo alla delibera regionale sui farmaci per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età (DMLE). In seguito al fatto che bevacizumab è stato depennato dall'elenco dei farmaci della legge 648/96 per l'indicazione DMLE, si è posto il problema di valutare la strategia terapeutica da seguire in questi pazienti alla luce dell'immissione in commercio di pegaptanib e ranibizumab che possiedono l'indicazione registrata in questa

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

patologia e che rispetto al comma 7 della Legge Finanziaria del 2007 devono essere usati per tale indicazione essendo l'uso del bevacizumab off label.

Un'analisi economica dell'impatto di tale cambiamento nell'approccio terapeutico della DMLE ha indotto l'Assessorato alla Sanità a chiedere alla CRF un parere in merito alle possibili strategie da applicare.

La primavera scorsa la CRF, dopo un'analisi iniziale del problema, ha definito una serie di quesiti che ha sottoposto e chiesto di approfondire e rispondere ad un gruppo di lavoro multidisciplinare nominato ad hoc, di cui fanno parte clinici specialisti in Oculistica appartenenti alle Aziende Sanitarie della Regione Emilia Romagna, clinici e farmacisti della Commissione Regionale del Farmaco o della sua Segreteria Scientifica.

I quesiti sottoposti al "Gruppo di Lavoro Farmaci per la DMLE" sono stati i seguenti:

1. Qual è la definizione di degenerazione maculare legata all'età e come viene classificata? quali sono i criteri di gravità della lesione?
2. Quale casistica di pazienti è stata ad oggi trattata con bevacizumab nella regione Emilia Romagna?
3. Quali sono i criteri clinici/strumentali per decidere di iniziare un trattamento nei pazienti con DMLE?
4. Qual è l'algoritmo decisionale per la scelta del trattamento ed in particolare qual è il ruolo della terapia fotodinamica?
5. Quali sono i criteri clinici per scegliere un trattamento con farmaci biologici?
6. Quali sono i criteri per scegliere fra i farmaci biologici disponibili?
7. Quali sono le condizioni cliniche in cui il gruppo di lavoro propone un trattamento con bevacizumab?
8. Quali sono i criteri clinici e strumentali per definire la risposta/non risposta al trattamento per i farmaci biologici?
9. In base al risultato clinico quali sono i criteri per sospendere il trattamento o continuarlo?
10. In caso di insuccesso con primo trattamento con biologici, quali strategie successive possono essere proposte?

La metodologia impiegata dal gruppo di lavoro per rispondere ai 10 quesiti soprariportati si è basata su un percorso metodologico che ha compreso i seguenti step:

- a. Analisi singoli studi e/o revisioni sistematiche della letteratura
- b. Definizione e discussione del rapporto benefici/rischi e trasferibilità
- c. Definizione del ruolo in terapia
- d. Individuazione degli indicatori di monitoraggio.

Tale metodologia è stata applicata ai principi attivi bevacizumab, pegaptanib e ranibizumab.

Il documento prodotto dal gruppo di lavoro che riporta le risposte ai quesiti è stato discusso dalla CRF nella seduta del 16 luglio 2009, documento nel quale viene evidenziato che, al momento, non è in alcun modo dimostrata la miglior efficacia di un farmaco rispetto agli altri.

Pertanto la CRF, nella seduta del 16 luglio 2009, ha deciso di:

- "includere ranibizumab (Lucentis) e pegaptanib (Macugen) nel PTR temporaneamente, in attesa dell'esito dello studio clinico internazionale della NIH di confronto sui tre farmaci (che dovrebbe essere concluso entro il 2009 (CATT, National Health and Care) e condizionatamente all'adozione da parte della Regione Emilia Romagna del provvedimento di cui al capoverso seguente";
- "chiedere alla Regione di adottare opportuno provvedimento che consenta, per le motivazioni sopra esposte, nelle more dell'esito del sopra richiamato studio clinico, l'erogabilità di bevacizumab (Avastin) a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE, previa acquisizione del consenso informato del paziente";
- "adottare un protocollo d'uso dei tre farmaci che preveda:
 1. l'uso prevalente di bevacizumab (Avastin) per le motivazioni sopra illustrate (uso consolidato a livello nazionale e internazionale indipendentemente dall'acuità visiva, sicurezza, economicità);
 2. l'accreditamento dei centri oculistici, selezionati in base a precisi requisiti";
 3. l'istituzione di un Gruppo di lavoro farmaci per la DMLE con il mandato di elaborare un protocollo operativo per tutte le realtà oculistiche regionali, di individuare gli indicatori da applicare in un audit clinico aziendale, di elaborare un modulo informativo per il paziente a cui chiedere il consenso informato in caso di utilizzo di bevacizumab;
 4. il monitoraggio integrato (schede AIFA modificate attraverso il CINECA e report delle farmacie ospedaliere) dell'utilizzo dei farmaci per la DMLE da fornire al Gruppo di lavoro e alla CRF per l'attività di sorveglianza;
 5. l'adozione di una procedura condivisa di frazionamento dei farmaci ranibizumab (Lucentis) e bevacizumab (Avastin) che salvaguardi la sicurezza.

La Regione Emilia Romagna recependo il documento tecnico della CRF con delibera 1628/2009 ha deciso di:

- consentire la temporanea erogabilità del medicinale bevacizumab a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE, previa acquisizione del consenso informato del paziente;

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- dare mandato al Responsabile del Servizio Politica del Farmaco della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali di adottare i provvedimenti e di porre in essere tutte le azioni necessarie a dare compiuta e tempestiva attuazione al provvedimento procedendo, in particolare, all'adozione del protocollo d'uso dei tre farmaci (bevacizumab, ranibizumab e pegaptanib), all'istituzione del Gruppo permanente degli oculisti, con funzioni di audit dell'attività dei centri regionali e all'adozione della procedura di frazionamento dei farmaci ranibizumab e bevacizumab.

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

Sono stati pubblicati sul sito web dedicato al PTR i seguenti documenti:

- Scheda del farmaco argatroban
- Scheda del farmaco dabigatran
- Scheda del farmaco rivaroxaban.

Inoltre la CRF ha deciso di eliminare i seguenti principi attivi per mancata utilizzazione e per presa d'atto dell'orientamento della pratica clinica verso l'impiego di altri farmaci del PTR con un profilo rischio/beneficio più favorevole:

- classe ATC C: nadololo, nicardipina, nisoldipina, quinapril, benazepril, fosinopril, trandolapril, delapril, captopril + idroclorotiazide, quinapril + idroclorotiazide, benazepril + idroclorotiazide, fosinopril + idroclorotiazide, delapril + idroclorotiazide;
- classe ATC R: terbutalina, fenoterolo, ossitropio, orciprenalina.

VI. Varie ed eventuali:

Prima di analizzare i risultati della rilevazione della prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare, è stato comunicato ai presenti che la Dr.ssa Elisabetta Spadini andrà in pensione a fine anno e pertanto questa è l'ultima riunione della Commissione del Farmaco AVEN a cui parteciperà: il Prof. Coscelli, a nome di tutta la CF AVEN, ha ringraziato la Dr.ssa Spadini per la grande professionalità ed il contributo reso alla Commissione.

E' stato anche annunciato che la Dr.ssa Spadini sarà sostituita dalla Dr.ssa Maria Barbagallo (U.O. II Servizio di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma) a partire dalla riunione di gennaio 2010.

- rilevazione prescrizione farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP):

Come stabilito nel corso della riunione della CF AVEN del 23 novembre us, è stato chiesto alle Direzioni Sanitarie e ai Dipartimenti Farmaceutici delle Aziende Sanitarie AVEN di effettuare un censimento dei Piani Terapeutici dei farmaci impiegati nell'IAP nel corso del 2009 ovvero bosentan, eprostenolo, sildenafil, sitaxentan, ilprost inalatorio, trepostinil impiegati da soli o in associazione. Tale rilevazione doveva inoltre riguardare anche le prescrizioni di bosentan nella nuova indicazione "riduzione del numero delle nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive" in modo da richiedere alla CRF di definire con maggior dettaglio il percorso prescrittivo in quest'ambito.

I dati inviati alla Segreteria Scientifica sono stati elaborati (il censimento della Provincia di Piacenza non è completo e pertanto da confermare). Si riporta di seguito una sintesi della preliminare elaborazione presentata alla CF AVEN:

Ipertensione Arteriosa Polmonare:

Numero di pazienti in trattamento:

nelle Province di Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Modena i pazienti residenti o domiciliati in AVEN in trattamento per IAP sono circa 127, di cui:

- 80 pazienti a Modena
- 21 pazienti a Parma
- 15 pazienti a Reggio Emilia
- 11 pazienti a Piacenza (dato da confermare).

Trattandosi di un dato assoluto, si è ritenuto opportuno rapportare il numero di pazienti in trattamento per IAP al numero di abitanti per ciascuna Provincia; si sono ottenuti i seguenti dati:

- Modena (pop. residente 688.286 abitanti): la prevalenza di IAP è 0,011%
- Parma (pop. residente 433.096 abitanti): la prevalenza di IAP è 0,0048%
- Reggio Emilia (pop. residente 519.480 abitanti): la prevalenza di IAP è 0,0028%

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- Piacenza (pop. residente 285.937 abitanti): la prevalenza di IAP è 0,0041%.

Dal punto di vista epidemiologico, secondo quanto riportato dal Documento Regionale "Il Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di Prescrizione" prodotto dalla CRF nel dicembre 2008, la prevalenza di IAP nella nostra Regione dovrebbe essere compresa tra 105 e 220 casi. Pertanto, considerando che a gennaio 2009 la popolazione residente in Emilia Romagna era di 4.337.966 abitanti, la prevalenza di IAP dovrebbe essere compresa tra 0,0024% e 0,0050%.

All'interno dell'AVEN, la Provincia di Modena è la sola a non rientrare in questo intervallo.

Diagnosi (manca il dato della Provincia di Piacenza):

In base alla scheda di prescrizione del Documento Regionale, le diagnosi per le quali è possibile prescrivere i farmaci per la trattamento della IAP sono:

- IAP Idiopatica (IAP I): 72 pazienti di cui di classe III (68 pazienti), di classe II/III (1 paziente), non specificato (3 pazienti);
- IAP Familiare (IAP F): 2 pazienti di classe II
- IAP Associata a malattia del tessuto connettivo (IAP A): 13 pazienti di classe III;
- IAP secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa: 4 pazienti di cui 3 pz di classe III e 1 paziente non specificato
- shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari: 14 pazienti di cui 12 di classe III, 1 paziente di classe III/IV ed 1 paziente di classe IV;
- ALTRO: 7 pazienti (ovvero IAP; IP secondaria a cardiopatia congenita; IP inappropriata in ipossemica).

Tipologia di trattamento prescritto:

La maggior parte dei pazienti è in monoterapia ed il farmaco maggiormente prescritto è il bosentan (68 pazienti), seguito da sildenafil (31 pazienti), iloprost (2 pazienti), sitaxentan (2 pazienti), epoprostenolo (1 paziente) e treprostnil (1 paziente).

La terapia di combinazione (20 pazienti totali) maggiormente prescritta è quella bosentan/sildenafil (10 pazienti).

Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

1. appare evidente che c'è una situazione estremamente eterogenea all'interno dell'AVEN, soprattutto per quanto riguarda la Provincia di Modena nella quale si registra un'incidenza di pazienti in trattamento per IAP molto più elevato rispetto alle altre Province;
2. è necessario integrare il dato presentato con le informazioni relative al Cateterismo Cardiaco Diagnostico, previste nella scheda di prescrizione e con i dati definitivi della Provincia di Piacenza;
3. è opportuno analizzare il censimento relativo all'impiego del bosentan nella riduzione del numero delle nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive in modo da richiedere alla CRF di definire con maggior dettaglio il percorso prescrittivo in quest'ambito.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle considerazioni sopraesposte la CF AVEN decide di inviare i dati, non appena saranno completi, alle Direzioni Sanitarie delle Aziende Sanitarie AVEN; solo in questo modo potranno essere condivise le eventuali iniziative tese a uniformare i comportamenti prescrittivi.

Bibliografia:

1. Documento Regionale CRF "Il Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di Prescrizione" (dicembre 2008) disponibile al sito http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/prontuario_rer/PTR.htm
2. http://www.regione.emilia-romagna.it/wcm/statistica/pagine/statistica_self_service/pagine/pagine/ss_popolazione.htm

La riunione si chiude alle 18.00

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.