

Modena 23 maggio 2011

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

OGGETTO: Verbale riunione 19/04/2011 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Lina Bianconi, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Roberto Esposito, Giuseppe Longo, Nicola Magrini.

Sono presenti Silvia Borghesi, Silvia Bessi, Anna Zuccheri, Enrico Damonti, Enrica Lavezzini e Roberta Giroladini, in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 19 Aprile alle ore 14.30 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 22 marzo 2011

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- paracalcitolo orale
- cinacalcet (rivalutazione dell'impiego nell'iperparatiroidismo secondario a IRC e valutazione dell'allargamento indicazioni all'iperparatiroidismo primario non trattabile chirurgicamente)
- immunoglobulina umana antiepatite B per uso sottocutaneo (Zutectra®)

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

IV. Varie ed eventuali

Inizia la discussione relativa agli argomenti all'ordine del giorno.

I. Approvazione del verbale della riunione del 22 marzo 2011

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- paracalcitolo orale **APPROVATO**
Zemplar®, 1 mcg e 2 mcg 28 capsule, Classe A RR, PT, PHT, H05BX02

Sono pervenute tre richieste di inserimento da:

- Dr. Tiziano Lusenti – U.O. Nefrologia ASMN di Reggio Emilia (luglio 2009)
- Prof. Salvatore David – U.O. Nefrologia Azienda Ospedaliero-universitaria di Parma (luglio 2009)
- Dr.ssa Marilena Minari – U.O. Nefrologia Azienda Ospedaliero-universitaria di Parma (luglio 2010)

Le indicazioni per cui ne viene proposto l'inserimento in PT AVEN nella prima richiesta coincidono con le indicazioni registrate; per quanto riguarda le altre due richieste, invece:

- la seconda riguarda l'impiego in pazienti con iperparatiroidismo secondario associato ad IRC in stadio 3-4 e in dialisi peritoneale, che non tollerano o hanno effetti secondari da calcitriolo
- la terza riguarda l'impiego nel trattamento di iperparatiroidismo secondario non responsivo ai comuni chelanti e ai calcio mimetici in pazienti in dialisi peritoneale

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Le prime 2 richieste riportano tra i benefici attesi un miglior controllo di calcemia, fosfatemia e dei livelli di PTH.

La posologia proposta nella prima e nella seconda richiesta coincidono con quella iniziale registrata, ovvero 1-2 mcg al giorno o 2 microgrammi 3 volte alla settimana.

La prima richiesta riporta la tipologia di pazienti in cui il clinico richiedente intende utilizzare il farmaco ovvero: pazienti con IRC in stadio 3-5.

La seconda e la terza richiesta riportano una stima della tipologia/numero di pazienti da trattare per anno:

- seconda richiesta: pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con elevati valori di Calcemia e Fosforemia in corso di trattamento con Calcitriolo, che corrisponderebbero al 20% dei pazienti con IRC stadio 4-5 e al 50% dei pazienti in Dialisi Peritoneale

- terza richiesta: 2 pazienti/anno in dialisi peritoneale.

Note della Segreteria Scientifica:

Zemplar® è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento. E' disponibile sotto forma di fiale da 2 ml con concentrazione 5 mcg/ml per uso endovenoso e di capsule molli per uso orale da 1 mcg e 2 mcg. Le capsule sono in commercio in Italia da settembre 2009.

La formulazione in capsule è autorizzata "per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica (negli Stadi 3 e 4) e in pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale (Stadio 5) sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale".¹

Paracalcitolo è un analogo sintetico biologicamente attivo del calcitriolo. Stimola selettivamente il recettore della vitamina D nelle ghiandole paratiroidi ma non a livello intestinale. Stimola, inoltre, il recettore Calcio-sensibile nelle ghiandole paratiroidi. Di conseguenza, riduce i livelli di PTH, inibendo la proliferazione delle paratiroidi e diminuendo sintesi e secrezione di PTH.¹

La forma orale può essere somministrata una volta al giorno oppure a giorni alterni, indipendentemente dai pasti. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta media è risultata pari al 79% nei pazienti in emodialisi e all'86% nei pazienti in dialisi peritoneale. Il farmaco si lega per oltre il 99% alle proteine plasmatiche. E' estensivamente metabolizzato, sia da enzimi epatici (tra cui il CYP3A4) e non epatici. Viene escreto principalmente per via fecale (70% circa) e renale (18%). L'emivita di eliminazione è pari a 5-7 ore e non è influenzata dalla dialisi.¹

La posologia iniziale riportata in scheda tecnica per l'impiego nell'**iperparatiroidismo associato ad insufficienza renale cronica (IRC) negli stadi 3 e 4** dipende dai livelli di paratormone intatto (iPTH) ed è schematizzata nella tabella seguente:

Livello basale iPTH	Dose giornaliera	Dose da assumere 3 vv/sett
< 500 pg/ml	1 mcg	2 mcg
> 500 pg/ml	2 mcg	4 mcg

Successivamente, la dose deve essere titolata tenendo conto dei livelli di iPTH, della calcemia e della fosfatemia sierica.¹ La scheda tecnica consiglia di seguire questo schema di titolazione:

Livello di iPTH rispetto al basale	Aggiustamento della Dose ad intervalli di 2 – 4 settimane	
	Dose Giornaliera	Dose tre volte a settimana ^a
Uguale o in aumento	Aumentare 1 microgrammo	Aumentare 2 microgrammi
Diminuito di meno del 30%	Lasciare invariato	Lasciare invariato
Diminuito di almeno il 30% e fino al 60%	Lasciare invariato	Lasciare invariato
Diminuito di oltre il 60%	Diminuire ^b 1 microgrammo	Diminuire ^b 2 microgrammi
iPTH <60 pg/mL (7 pmol/l)	1 microgrammo	2 microgrammi

^aDa somministrare a giorni alterni. Tale frequenza non va superata.
^bSe è necessaria una riduzione della dose e il paziente sta già assumendo la dose più bassa di farmaco in regime giornaliero o di tre volte a settimana, può essere diminuita la frequenza della dose.

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, se compare ipercalcemia o il prodotto CaxP risulta persistentemente elevato (superiore a 55 mg²/dl² ovvero 4,4 mmol²/L²) e il paziente sta utilizzando chelanti del fosforo a base di calcio, occorre ridurre le dosi o sospendere la somministrazione. In alternativa, va ridotto o interrotto temporaneamente il paracalcitolo. Se la terapia con paracalcitolo viene sospesa, la

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

somministrazione del farmaco deve essere nuovamente iniziata ad una dose più bassa, quando la calcemia ed il prodotto CaxP si sono normalizzati.¹

Per quanto riguarda la posologia **nei pazienti con IRC in stadio 5 sottoposti a dialisi**, è prevista la somministrazione di una dose iniziale da calcolare tenendo conto dei valori basali di iPTH, secondo la formula:

$n \text{ mcg} = \text{livello più recente di iPTH}(\text{pg/ml})/60$

oppure

$n \text{ mcg} = \text{livello più recente di iPTH} (\text{pmol/l})/7$

fino ad una dose massima iniziale di 32 mcg

Successivamente la dose deve essere titolata sulla base dei livelli sierici di iPTH, calcio e fosfati.¹

La scheda tecnica consiglia di seguire questo schema di titolazione:

$n \text{ mcg} = \text{livello più recente di iPTH} (\text{pg/ml})/60$

oppure

$n \text{ mcg} = \text{livello più recente di iPTH} (\text{pmol/l})/7$

Per quanto riguarda gli aggiustamenti da apportare alla terapia con chelanti dei fosfati in caso di uso concomitante valgono le indicazioni riportate per l'IRC in stadio 3-4; mentre per quanto riguarda gli aggiustamenti della posologia di paracalcitolo, la scheda tecnica riporta che, se la calcemia risulta maggiore di 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) o il prodotto CaxP maggiore di 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²), o iPTH minore od uguale a 150 pg/ml, la dose deve essere diminuita di 2-4 mcg rispetto a quella calcolata seguendo la regola sopra riportata. Nel caso in cui si renda necessario un ulteriore aggiustamento della dose, la somministrazione del paracalcitolo orale deve essere ridotta o interrotta fino a quando i parametri non si siano normalizzati.¹

La formulazione orale di paracalcitolo è stata inclusa in PTR al fine di rendere disponibile una via di somministrazione alternativa a quella endovenosa per il farmaco. In concomitanza è stato approvato un unico Piano terapeutico regionale per la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario.²

Il Piano Terapeutico riguarda i farmaci paracalcitolo, sia nella formulazione per somministrazione endovenosa (ev) che per somministrazione orale, e cinacalcet e individua gli scenari clinici in cui i 2 principi attivi possono essere prescritti.

In PT AVEN, sono presenti sia cinacalcet che paracalcitolo ev.

La tabella seguente riassume le alternative terapeutiche con indicazione nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario ad IRC. Sono riportati sia le indicazioni registrate che la presenza nei PT AVEN e regionale:

PRINCIPIO ATTIVO	PT AVEN	PTR	INDICAZIONE REGISTRATA
CALCITRIOLO OS	SI	SI	Trattamento dei pazienti con osteodistrofia renale per correggere l'anormale metabolismo di calcio e fosfato.
CALCITRIOLO INIETTABILE	SI	SI	Trattamento dell'ipocalcemia e/o dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale cronica.
CINACALCET	SI	SI	Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento.
PARACALCITOLO INIETTABILE	SI	SI	Prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica sottoposti ad emodialisi.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Le tabelle seguenti riportano un confronto dei costi delle due formulazioni di paracalcitolo con l'analogo naturale, calcitriolo:

FARMACO	COSTO CPS
PARACALCITOLO 1 mcg cps	3,21 €
PARACALCITOLO 2 mcg cps	6,43 €
PARACALCITOLO 5 mcg fl	16,31 €
CALCITRIOLO 0,25 mcg cps	0,04 €
CALCITRIOLO 0,5 mcg cps	0,06 €

FARMACO	COSTO di 1 settimana di terapia (iPTH > 500)
PARACALCITOLO 2 mcg cps (6 cps/sett)	38,58 €
CALCITRIOLO 0,5 mcg cps (7 cps/sett)	0,42 €

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 2 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.^{3,4} Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati PubMed e Cochrane Library, sono stati identificati 24 RCT, di cui 4 hanno valutato paracalcitolo orale nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario a IRC e 2 revisioni sistematiche Cochrane di cui 1 ha incluso RCT che hanno valutato l'uso di paracalcitolo orale in pazienti dializzati.^a

Studi che hanno valutato paracalcitolo nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con IRC negli stadi 3 e 4

I risultati di 3 RCT, multicentrici, in doppio cieco, verso placebo che hanno valutato efficacia e sicurezza di paracalcitolo in pazienti con iperparatiroidismo associato ad insufficienza renale (IRC) in stadio 3 e 4 sono stati presentati sotto forma di un unico report.⁵

Complessivamente, i 3 studi hanno arruolato 220 pazienti adulti con una diagnosi di insufficienza renale da oltre 2 mesi, non trattati con vitamina D nelle precedenti 4 settimane; era permessa l'assunzione di chelanti dei fosfati purchè a dosi stabili da almeno 4 settimane.

I criteri di esclusione comprendevano: insufficienza renale acuta nelle precedenti 12 settimane; patologie croniche clinicamente significative a carico del tratto gastrointestinale o del fegato, il riscontro spot di valori superiori a 0,2 del rapporto calcio/creatinina.

Gli studi comprendevano 4 fasi: una di screening, una di pretrattamento, una di trattamento (della durata di 24 settimane) e una di follow-up. Solo i pazienti che durante la fase di pretrattamento (durata da 1 a 4 settimane) avevano:

- valori di iPTH \geq 120 pg/ml in tutte le misurazioni e risultati in media di almeno 150 pg/ml in 2 misurazioni consecutive
- una calcemia tra 8,0 e 10,0 mg/dl in 2 misurazioni consecutive
- una fosfatemia pari o inferiore a 5,2 mg/dl in 2 misurazioni consecutive

erano eleggibili per entrare nella fase di trattamento. In totale, dei pazienti arruolati, 107 sono stati randomizzati a paracalcitolo orale e 113 a placebo. La fase di trattamento è durata 24 settimane. Paracalcitolo è stato assunto secondo 2 modalità:

- una volta al giorno
- 3 volte a settimana in giorni fissi predefiniti

In 2 studi paracalcitolo è stato somministrato 3 volte alla settimana, in giorni fissi prestabiliti. La posologia iniziale è stata di 2 mcg 3 volte/settimana se iPTH < 500 pg/ml, 4 mcg 3 volte/settimana se iPTH > 500 pg/ml.

^a Stringhe utilizzate per la ricerca su PubMed: Paricalcitol [MeSH term] Limiti: RCT, All adult: 19+ years.
Stringhe utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: Paricalcitol

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

In 1 studio paracalcitolo è stato somministrato giornalmente. La posologia iniziale è stata di 1 mcg/die se iPTH <500 pg/ml e di 2 mcg/die se iPTH > 500 pg/ml.

In tutti i casi le dosi successive sono state titolate in base ai valori sierici di calcio e fosfati e ai livelli di iPTH.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano 2 riduzioni consecutive di iPTH di almeno il 30% rispetto al baseline.

Gli **esiti secondari di efficacia** erano rappresentati dalla variazione dei livelli dei markers sierici di attività ossea e di rimodellamento osseo.

L'**esito primario di sicurezza** era rappresentato dalla percentuale di pazienti con ipercalcemia clinicamente significativa (2 valori consecutivi misurati della calcemia > 10,5 mg/dl).

Gli **esiti secondari di sicurezza** erano rappresentati dall'incidenza degli eventi avversi, dalla variazione dei parametri ematologici, chimici ed urinari rispetto al baseline.

La dose media settimanale di paracalcitolo è stata simile nei tre studi e pari a $9,5 \pm 3,8$ mcg, la dose massima settimanale è stata di 37 mcg.

Il paracalcitolo è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre i livelli di iPTH: complessivamente, il 91% dei pazienti ha raggiunto l'**esito primario di efficacia** rispetto al 13% con placebo.

Per quanto riguarda gli effetti sui marker di attività ossea e di rimodellamento osseo, **esiti secondari**, sono risultati significativamente ridotti nei pazienti trattati con paracalcitolo rispetto a placebo: i livelli sierici di fosfatasi alcalina ossea, di osteocalcina e i livelli urinari di piridinolina; mentre la differenza non è risultata statisticamente significativa per la deossipiridinolina urinaria.

Un'ipercalcemia clinicamente significativa (**esito primario di sicurezza**) è stata riportata in 2 pazienti trattati con paracalcitolo e in nessun paziente con placebo. La differenza non era statisticamente significativa.

Al termine dello studio il valore medio di eGFR e creatinina sierica sono risultati, rispettivamente, ridotto ed aumentato rispetto al baseline, senza differenze significative tra paracalcitolo e placebo.

Hanno abbandonato lo studio a causa degli eventi avversi 5 pazienti che hanno ricevuto placebo e 6 pazienti trattati con paracalcitolo. Tra questi, in 2 casi l'evento avverso è stato considerato correlato al trattamento: 1 caso di aumento dei livelli degli enzimi epatici e 1 caso di reazione allergica, caratterizzata dalla comparsa di un'eruzione maculopapulare sugli arti e sul torace.

Studi che hanno valutato paracalcitolo nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con IRC stadio 5 in dialisi

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia e sicurezza di paracalcitolo orale in 88 pazienti adulti con iperparatiroidismo secondario a IRC in emodialisi 3 volte alla settimana (62 pazienti) o in dialisi peritoneale quotidiana (26 pazienti) da almeno 2 mesi.⁶

Era consentita l'assunzione di chelanti dei fosfati purchè a dosi stabili da almeno 4 settimane.

Lo studio comprendeva 3 fasi: una di screening, una di pretrattamento e una di trattamento. Durante la fase di pretrattamento, durata 4-8 settimane, i pazienti in trattamento con vitamina D prima dell'arruolamento ne hanno interrotto l'assunzione. In tutti coloro che assumevano un chelante dei fosfati ne è stato stabilizzato il dosaggio (nei pazienti precedentemente trattati con vitamina D la stabilizzazione del dosaggio dei chelanti è avvenuta dopo che la vitamina era stata sospesa).

Ai fini dell'ingresso nella fase di trattamento era necessario che i pazienti avessero: livelli di iPTH ≥ 300 pcg/ml, livelli sierici di calcio tra 8,0 e 10,5 mg/dl e un prodotto CaxP ≤ 65 mg²/dl². La fase di trattamento è durata 12 settimane, in cui i pazienti hanno ricevuto:

- **paracalcitolo orale**, in somministrazione trisettimanale (61 pazienti). Il dosaggio iniziale e le dosi successive sono stati determinati in base al valore di iPTH/60 della prima settimana e in base ai valori di Calcemia, del CaxP e al giudizio del clinico.
- **placebo** (27 pazienti)

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano 2 riduzioni consecutive di iPTH di almeno il 30% rispetto al baseline. Gli **esiti secondari di efficacia** erano rappresentati dalle variazioni assolute e percentuali di iPTH e dei markers di turnover osseo rispetto al baseline.

L'**esito primario di sicurezza** era rappresentato dalla percentuale di pazienti con ipercalcemia clinicamente significativa (ovvero il riscontro di una Calcemia > 11 mg/dl in almeno 2 misurazioni consecutive dopo l'assunzione della prima dose di farmaco). Gli **esiti secondari di sicurezza** erano rappresentati dagli eventi avversi e dalla variazione dei parametri ematologici e chimici (tra cui Calcio e fosfati sierici, albumina e prodotto CaxP).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Il 18% dei pazienti trattati con paracalcitolo e il 22% con placebo ha interrotto prematuramente il trattamento. L'esito primario di efficacia è stato valutato nei pazienti per cui erano disponibili, oltre all'iPTH al baseline, anche almeno 2 misurazioni durante il trattamento.

Paracalcitolo è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre i livelli di iPTH, indipendentemente dal tipo di dialisi a cui i pazienti erano sottoposti. Complessivamente, ha raggiunto l'**esito primario** l'88% dei pazienti con paracalcitolo vs il 13% con placebo; nei pazienti in emodialisi, le percentuali sono state dell'83% e del 16%, rispettivamente, con paracalcitolo e placebo e nei pazienti in dialisi peritoneale, rispettivamente, del 100% e dello 0%.

Complessivamente, nei pazienti trattati con paracalcitolo, si è avuta una riduzione significativa della percentuale media dei livelli di iPTH rispetto al baseline di -27,8% vs un aumento significativo di +20,4% con placebo (**esito secondario di efficacia**). Tale effetto era presente anche nei sottogruppi di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale: rispettivamente, -21,0% con paracalcitolo vs +22,4% con placebo nei pazienti in emodialisi e -43,9% vs +14,1% nei pazienti in dialisi peritoneale.

Per quanto riguarda i marker biochimici di attività ossea, l'altro **esito secondario di efficacia**, questi sono risultati mediamente ridotti nei pazienti trattati con paracalcitolo e aumentati nei pazienti che hanno ricevuto il placebo. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra paracalcitolo e placebo nella percentuale di pazienti che ha sviluppato ipercalcemia clinicamente significativa (**esito primario di sicurezza**): 1 paziente su 61 trattati con paracalcitolo e 0 su 26 a cui è stato somministrato placebo.

I livelli sierici di Calcio si sono mantenuti nel range di normalità durante tutta la fase di trattamento per entrambi i gruppi. Non si sono avute variazioni significative dei livelli dei fosfati. Il prodotto CaxP si è mantenuto al di sotto di 55 mg²/dl² in entrambi i gruppi per tutta la fase di trattamento.

Revisioni sistematiche Cochrane

Come già anticipato, solo una delle 2 revisioni sistematiche Cochrane che hanno valutato l'uso della vitamina D e analoghi in pazienti con IRC in dialisi o non in dialisi^{7,8} ha incluso studi che hanno valutato la forma orale del paracalcitolo, ovvero quella che ne ha valutato l'impiego in pazienti in dialisi.⁷ Pertanto, si decide di descrivere in dettaglio solo quest'ultima.

La revisione si proponeva di valutare gli effetti di vitamina D e analoghi su esiti clinici, biochimici e ossei in pazienti con IRC sottoposti a dialisi.

Sono stati inclusi 60 RCT o quasi-RCT per un totale di 2.773 pazienti, adulti e pediatrici. Di questi 6 studi hanno valutato paracalcitolo, di cui 2 la formulazione orale.

Gli **esiti principali** valutati dalla revisione erano rappresentati da: mortalità (per qualunque causa), frequenza di fratture, sviluppo/risoluzione di dolore osseo o miopatie, frequenza di paratiroidectomie.

Gli **esiti surrogati** valutati comprendevano: la frequenza di riduzione dei livelli di iPTH di almeno il 30% o il 50% rispetto al baseline, la frequenza di ipercalcemia o iperfosfatemia, la frequenza di interruzione del trattamento per ipercalcemia, i livelli di calcio, fosfati e iPTH al termine del trattamento, gli eventi avversi.

I 2 RCT inclusi nella revisione che hanno valutato il paracalcitolo orale hanno valutato come esito gli effetti sui livelli di iPTH e non su esiti clinicamente rilevanti.

In base ai risultati della revisione, vitamina D e analoghi abbassano significativamente i livelli di iPTH rispetto al placebo, ma causano un incremento della fosfatemia. Gli analoghi più recenti della vitamina D, tra cui paracalcitolo, riducono i livelli sierici di iPTH ma si associano ad un rischio aumentato di ipercalcemia rispetto al placebo. Non sono, invece, disponibili dati conclusivi relativamente al rischio di iperfosfatemia.

Mortalità, rischio di fratture e di paratiroidectomia non sembrano essere modificati dall'uso di un analogo rispetto ad un altro, né di una via di somministrazione rispetto ad un'altra.

I dati disponibili non sono sufficienti a stabilire come i nuovi composti della vitamina D si pongano rispetto ai vecchi composti (es. calcitriolo o alfacalcidolo) in termini di efficacia o di sicurezza.

Va ribadito comunque che non esistono studi su esiti clinicamente rilevanti (mortalità, riduzione di fratture, ecc.) per quanto riguarda paracalcitolo in tutte le sue formulazioni.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti osservazioni:

- in base ai risultati di studi osservazionali, livelli elevati di PTH, superiori a 300 pg/ml, si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con IRC in dialisi. Pertanto le Linee Guida internazionali (es. KDOQI) raccomandano di mantenere i livelli di iPTH entro l'intervallo 150-300 pg/ml [per livelli inferiori a 150 pg/ml, aumenterebbe, infatti, il rischio di malattia adinamica ossea].

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- nei pazienti con IRC, già in fase precoce, si riduce la capacità del rene di convertire la vitamina D nella forma diidrossilata, ovvero nella forma attiva. Dalla ridotta sintesi di vitamina D attiva deriverebbero sia una iperstimolazione diretta dell'attività delle paratiroidi che una stimolazione indiretta conseguente ad una riduzione della calcemia dovuta ad un minor assorbimento intestinale di calcio
- secondo le LG, il farmaco di scelta nel trattamento dell'iperparatiroidismo associato ad IRC resta il calcitriolo ovvero la forma naturale attiva della vitamina D, che attualmente possiede indicazione specifica nel trattamento dell'osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in associazione con la dieta e chelanti dei fosfati
- in alcuni pazienti il trattamento con calcitriolo si associa ad ipercalcemia, a causa di un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio per stimolazione diretta dei recettori presenti nell'intestino
- a differenza della vitamina D naturale, il paracalcitolo non stimola i recettori del calcio a livello intestinale e di conseguenza sembra avere minori effetti sulla calcemia
- la formulazione ev di paracalcitolo è già presente in PTR e in PT AVEN e viene attualmente impiegata nei pazienti in emodialisi, dove viene somministrata in coincidenza con la seduta dialitica.
- a questo proposito, analizzando i dati di consumo delle Aziende AVEN relativi ai farmaci più recenti utilizzati nel trattamento della malattia ossea renale (sevelamer, lantanio carbonato, paracalcitolo e cinacalcet) si osserva una certa variabilità nella prescrizione tra le province AVEN, probabilmente frutto di un diverso approccio da parte dei clinici a questa condizione
- gli RCT che hanno valutato l'efficacia di paracalcitolo orale nei pazienti con iperparatiroidismo associato ad IRC, in dialisi e non (IRC negli stadi 3 e 4), sono studi di confronto con placebo, mentre non sono attualmente disponibili studi di confronto diretto con calcitriolo, analogamente a quanto avviene per la formulazione ev. Ciò rende difficile la definizione del posto in terapia di tale farmaco
- in tali studi l'esito primario di efficacia era rappresentato dalla riduzione dei livelli di iPTH, un esito surrogato, mentre non sono disponibili studi che abbiano valutato esiti clinicamente rilevanti, quali la mortalità o il rischio di fratture o gli eventi cardiovascolari
- il Piano Terapeutico regionale individua 3 diversi "scenari", in cui è possibile impiegare paracalcitolo, di cui 2 relativi a pazienti con iperparatiroidismo in dialisi (scenario 1 e 2) e un terzo (scenario 3) in pazienti non dializzati, rispetto ai quali la CF AVEN ha espresso le seguenti considerazioni:
 - per quanto riguarda l'impiego di paracalcitolo nei pazienti in dialisi, il Piano Terapeutico regionale ne limita l'impiego ai casi in cui:
 - SCENARIO 1: la somministrazione di vitamina D e analoghi in pazienti con iperparatiroidismo ma livelli iniziali normali di calcio e fosfati non ha consentito il raggiungimento dei valori target di iPTH e ha comportato un aumento moderato della calcemia.
Se la calcemia torna normale ma non si ottiene il raggiungimento dei valori target di iPTH, è previsto l'impiego in aggiunta di cinacalcet
 - SCENARIO 2: in pazienti che inizialmente presentano iperparatiroidismo e livelli di calcio sierico e/o fosfati superiori ai valori target e sono stati trattati in prima battuta con cinacalcet ottenendo una riduzione di calcio e fosfati ma senza raggiungere i valori target per iPTH

In entrambi i casi è previsto l'uso della formulazione orale limitatamente ai pazienti in dialisi peritoneale o in emodialisi, che necessitano di una posologia inferiore a 5 mcg (ovvero al quantitativo di principio attivo presente in una fiala della formulazione ev).

Considerazioni della CF AVEN:

- nello scenario 1 il paracalcitolo viene proposto come opzione di seconda scelta nei pazienti in cui l'uso di analoghi della vitamina D e ha comportato un incremento della calcemia. Paracalcitolo non stimola l'assorbimento intestinale di calcio. Negli studi che ne hanno valutato efficacia e sicurezza, il farmaco non si è associato ad un incremento significativo del rischio di ipercalcemia clinicamente significativa rispetto a placebo. Non sono, tuttavia, disponibili RCT che abbiano confrontato paracalcitolo con calcitriolo e, pertanto, i dati disponibili non sono sufficienti a definirne il ruolo in terapia rispetto alla vitamina D che rimane il farmaco di scelta
- dalla formulazione del Piano terapeutico allo Scenario 1 non si capisce se in caso di PTH ancora elevato e aumento moderato della calcemia, paracalcitolo sia da sostituire o aggiungere alla vitamina D
- la limitazione dell'impiego della formulazione orale ai pazienti in dialisi peritoneale o in emodialisi dove sia necessario "ridurre la dose ev" appare poco giustificata in quanto:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

a. la somministrazione del farmaco per via orale ha un costo inferiore a quella ev ed inoltre, ove possibile, la via orale sarebbe sempre da preferire per i minori rischi che comporta rispetto alla via iniettiva

b. appare poco probabile che tale via di somministrazione si presti a favorire una prescrizione eccessiva del farmaco in quanto i pazienti con IRC in dialisi:

- sono pazienti che assumono già un numero elevato di compresse per via orale (es. chelanti dei fosfati, farmaci cardiovascolari)
- presentano frequentemente gastrite associata ad IRC

si concorda, pertanto, di proporre alla CRF l'eliminazione di tale limitazione

- sia per quanto riguarda lo scenario 1 che per quanto riguarda lo scenario 2 viene lasciata intendere la possibilità di associare paracalcitolo a cinacalcet nei pazienti in cui l'uno o l'altro farmaco usati da soli non hanno ottenuto il raggiungimento dei valori target di iPTH.

Considerazioni della CF AVEN:

- tale possibilità andrebbe meglio esplicitata nel Piano Terapeutico in modo da non lasciare adito a dubbi interpretativi.

- le schede regionali relative a paracalcitolo ev e a cinacalcet,^{9,10} entrambe di novembre 2007, riportano che "l'associazione paracalcitolo + cinacalcet non è supportata da evidenze in quanto non sono stati condotti RCT che abbiano valutato l'efficacia dell'associazione cinacalcet + paracalcitolo rispetto a cinacalcet + calcitriolo". Da un riesame della letteratura pubblicata successivamente agli studi valutati durante la redazione delle schede si è verificato che ad oggi non sono stati pubblicati RCT che abbiano confrontato le 2 associazioni.

In realtà, esistono 2 RCT, in aperto, condotti su un totale di 725 pazienti, durati 26 e 33 settimane, in cui nella casistica studiata una percentuale non definita di pazienti assumeva cinacalcet in associazione con analoghi della vitamina D, tra cui anche paracalcitolo (formulazione ev). Tali studi avevano lo scopo di valutare l'efficacia dell'associazione rispetto alla terapia standard contenente un analogo della vitamina D nel controllare l'iperparatiroidismo in pazienti con IRC dializzati.^{11,12} In entrambi gli studi l'aggiunta di cinacalcet ha comportato il raggiungimento dei valori target di iPTH o di iPTH combinato con CaxP (esiti primari di efficacia) in una percentuale significativamente maggiore di pazienti rispetto alla terapia standard da sola. In entrambi, gli studi gli eventi avversi più frequentemente riportati nel braccio di trattamento che ha ricevuto cinacalcet sono stati quelli attesi per questo farmaco, ovvero nausea, vomito e diarrea.

Un terzo studio, di estensione, in doppio cieco, durato 6 mesi, ha confrontato cinacalcet con placebo, in aggiunta a terapia standard contenente un analogo della vitamina D, tra cui anche paracalcitolo, in 266 pazienti adulti con iperparatiroidismo secondario in emodialisi arruolati su base volontaria tra i 741 pazienti originariamente inclusi in 2 RCT precedenti, durati 6 mesi.¹³ L'obiettivo principale dello studio era di valutare la sicurezza di cinacalcet somministrato a lungo termine (in totale 52 settimane) e l'esito primario era pertanto rappresentato dalla frequenza degli eventi avversi e dalla variazione dei parametri di laboratorio. Anche in questo, studio gli eventi avversi più frequenti nei pazienti trattati con cinacalcet sono stati quelli attesi per il farmaco, ovvero nausea, vomito, dispepsia e diarrea. Il 10% dei pazienti trattati con cinacalcet ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi rispetto allo 0% con placebo.

- per quanto riguarda l'impiego di paracalcitolo nei pazienti con IRC non in dialisi (TERZO SCENARIO), il Piano Terapeutico regionale limita l'utilizzo alla sola formulazione orale "nei pazienti in stadio 4 e 5 con iPTH > 300 pg/ml in cui il trattamento con vitamina D o analoghi ha indotto ipercalcemia e/o iperfosfatemia non controllabile con un adeguato regime terapeutico e dietetico, in particolare se con importanti fattori di rischio cardiovascolare; portatori di calcificazioni vascolari diffuse; già in lista per trapianto di rene; con DM1 già in lista per trapianto pre-emptive rene-pancreas"

Considerazioni della CF AVEN:

- di fatto con l'approvazione del Piano Terapeutico regionale per la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, la CRF approva l'impiego di paracalcitolo orale in prevenzione nei pazienti non dializzati con iperparatiroidismo associato ad IRC grave (filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min/1,73 m²), in seconda battuta rispetto alla vitamina D o analoghi.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- va osservato che mentre nello scenario 1 si parla di "analoghi della vitamina D", nello scenario 3 si parla di "vitamina D o analoghi". Forse sarebbe opportuno rendere omogenea la terminologia utilizzata.
- il rationale dell'impiego precoce della vitamina D in questi pazienti deriva dal fatto che vi sono evidenze che la carenza di vitamina D attiva si instaura precocemente nei pazienti con IRC e comporta la comparsa degli squilibri del metabolismo calcio-fosforo alla base della malattia ossea renale.
- il calcitriolo, analogo della vitamina D naturale, rappresenta il farmaco di scelta in questa condizione, in associazione ad una dieta povera di fosfati e, ove necessario, a chelanti dei fosfati
- a differenza dei pazienti con IRC in dialisi in cui dati da studi osservazionali suggeriscono un aumento del rischio cardiovascolare per livelli di iPTH >300 pg/ml non è noto quale sia il range entro cui mantenere i livelli di iPTH nei pazienti con IRC non in dialisi. Le Linee Guida KDIGO raccomandano in prima istanza di valutare livelli di calcio e fosforo sierici e un'eventuale carenza di vitamina D nei pazienti con IRC in stadio 3-5 con livelli di iPTH maggiori del limite superiore di normalità e di correggere eventuali alterazioni con dieta, leganti dei fosfati e/o vitamina D nativa. Solo dove i livelli di iPTH tendono ad aumentare e a mantenersi sopra il limite superiore di normalità nonostante la terapia attuata, viene raccomandato l'impiego di calcitriolo/analoghi della vitamina D.¹⁴
- è disponibile un unico studio (Coyne et al 2006) che ha valutato l'efficacia di paracalcitolo orale in pazienti con iperparatiroidismo secondario a IRC in stadio 3 e 4. Si tratta dell'analisi cumulativa dei risultati di 3 RCT in cui il farmaco è stato confrontato con placebo e l'esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano 2 riduzioni consecutive di iPTH di almeno il 30% rispetto al baseline. Mancano studi di confronto con calcitriolo in questo setting, così come mancano studi che abbiano valutato esiti rilevanti dal punto di vista clinico.

Le considerazioni sopra esposte inducono a ritenere che occorrerebbe fare il punto in collaborazione con rappresentanti dei nefrologi delle Aziende AVEN sul posto in terapia dei farmaci per il trattamento dei disordini minerali e ossei associati ad IRC, in modo da produrre un documento condiviso a supporto di un utilizzo appropriato di questi farmaci alla luce delle evidenze attualmente disponibili. Tale documento dovrà inviato alle Direzioni Sanitarie delle Aziende AVEN, chiedendone la massima diffusione ai reparti coinvolti nella prescrizione ed erogazione di questi farmaci.

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione, è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN di paracalcitolo orale. Nel decidere a favore del suo inserimento in PT AVEN e considerata l'ampia variabilità di utilizzo tra le singole Aziende la CF AVEN propone la stesura di un documento condiviso che attraverso una analisi delle evidenze disponibili ridefinisca il posto in terapia di paracalcitolo e cinacalcet, in tutte le formulazioni disponibili, nel trattamento dell'iperparatiroidismo associato ad IRC.

Per la stesura di tale documento ci si avvarrà della collaborazione di Nefrologi in rappresentanza delle singole Aziende sanitarie AVEN.

Bibliografia

1. Zemplar® capsule 1 mcg e 2 mcg. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso aprile 2011).
2. Piano terapeutico regionale per la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. Documento PTR n. 120. Novembre 2010. <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/120-pt-iperparatiroidismo/view>
3. Paracalcitolo, formulazione orale. Scheda UVEF dicembre 2010.
4. Paricalcitol. Aust Prescr 2008; 31:108-11.
5. Coyne D et al. Paricalcitol capsules for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis 2006; 47:263-276.
6. Ross EA et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. Am J Nephrol 2008; 28:97-106.
7. Palmer SC et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD005633. DOI:10.1002/14651858.CD005633.pub2.
8. Palmer SC et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD008175. DOI:10.1002/14651858.CD008175.
9. Paracalcitolo. Documento PTR n. 59. Novembre 2007.
10. Cinacalcet. Documento PTR n. 25. Novembre 2007.
11. Messa P et al. The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:36-45.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

12. Fishbane S et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1718-25.
13. Sterrett JR et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 2007; 68:10-7.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Vol 76 (Suppl 113), August 2009.

- cinacalcet **NON APPROVATO**

Mimpara® 30 mg, 60 mg e 90 mg 28 compresse rivestite, Classe A, RRL, PT, PHT, H05BX01

E' pervenuta una richiesta di allargamento delle indicazioni per cui il farmaco è inserito in PT AVEN da:

- Dr. Michele Zini
- Dr. Andrea Frasoldati
- Dr.ssa Laura Al Jandali Rifa'Y

In servizio presso l'U.O. Endocrinologia dell'ASMN di Reggio Emilia
La richiesta, pervenuta il 17 novembre 2010, riguarda solo il dosaggio da 30 mg.

Viene richiesto l'allargamento delle indicazioni per cui cinacalcet inserito in PT AVEN alla "riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato". Tale indicazione rappresenta attualmente l'unica tra quelle registrate per Mimpara® non inclusa in PT AVEN.

La richiesta è motivata con il fatto che si tratta del primo e finora unico trattamento farmacologico disponibile che consente il controllo dell'ipercalcemia nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo che non vengono operati.

Secondo i richiedenti, il farmaco potrebbe essere impiegato nei pazienti con ipercalcemia significativa da iperparatiroidismo primitivo e non indicazione o controindicazione chirurgica. I valori di calcemia che richiedono un controllo farmacologico non possono essere identificati a priori ma deve essere valutata la sintomatologia associata, e la risposta della calcemia ai provvedimenti generali (dieta, idratazione). Tuttavia, secondo i richiedenti, è verosimile che siano candidati al trattamento cronico con cinacalcet i pazienti con calcemia > 11,5-12 mg/dl.

Sempre secondo i richiedenti sarebbero candidati al trattamento con cinacalcet 1-2 pazienti all'anno.

La posologia proposta coincide con quella più bassa registrata, ovvero 30 mg 2 volte al giorno.

Note della Segreteria Scientifica:

Mimpara® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 22 ottobre 2004 per il "trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da IRC in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento" e per la "riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con carcinoma paratiroideo". L'indicazione nella "riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato" è stata autorizzata successivamente, il 19 giugno 2008.

Attualmente cinacalcet è presente sia in PTR che in PT AVEN per le prime 2 indicazioni registrate, mentre non è presente in nessuno dei 2 prontuari per l'indicazione nel trattamento dell'iperparatiroidismo primario.

Cinacalcet aumenta la sensibilità del recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali delle paratiroidi nei confronti del calcio extracellulare, riducendo i livelli di PTH. La riduzione del PTH dipende dalla concentrazione di cinacalcet, è massima a 4 ore dalla somministrazione del farmaco, in corrispondenza del raggiungimento della concentrazione plasmatica massima, ed è associata a un concomitante calo dei livelli sierici di calcio.¹

La posologia autorizzata per Mimpara® nell'iperparatiroidismo primario è di una dose iniziale di 30 mg x 2/die. Successivamente, il dosaggio può essere aumentato gradualmente ogni 2-4 settimane secondo la sequenza: 30 mg x 2/die, 60 mg x 2/die, 90 mg x 2/die e 90 mg x 3-4/die come necessario per ridurre la concentrazione di calcio sierico fino al limite superiore della norma o al di sotto di tale valore. La posologia massima giornaliera riportata in scheda tecnica è di 90 mg x 4/die.¹

Secondo la scheda tecnica, dopo l'inizio del trattamento o una modifica della dose occorre determinare il calcio sierico entro una settimana. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, la calcemia dovrà essere

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

misurata ogni 2-3 mesi. Nel caso in cui non fosse possibile mantenere una riduzione clinicamente rilevante dei livelli sierici di calcio, si dovrà considerare un'interruzione della terapia.¹

La Tabella seguente riporta i costi relativi al trattamento con cinacalcet:

Dose	Costo (ospedaliero) x2 settimane di trattamento	Costo (ospedaliero) annuale
30 mg x 2/die	171,36 €	4.455,36 €
60 mg x 2/die	312,20 €	8.117,20 €
90 mg x 2 - 4/die	478,52 € - 957,04 €	12.441,52 € - 24.883,04 €

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library^b, ha reperito 9 RCT, di questi 2 hanno valutato specificamente cinacalcet nel trattamento dell'iperparatiroidismo primario.^{2,3} E' stato reperito, inoltre, uno studio di estensione in aperto.⁴ La ricerca bibliografica effettuata all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci ha reperito due articoli.^{5,6}

Studi che hanno valutato cinacalcet nell'iperparatiroidismo primario

Uno studio di dose-finding ha valutato l'efficacia di cinacalcet nel ridurre i livelli di PTH rispetto a placebo in pazienti con iperparatiroidismo primario (definito come: riscontro di valori di PTH > 45 pg/ml in almeno 2 misurazioni nei 12 mesi precedenti l'assunzione della prima dose di farmaco e di una calcemia tra 10,3 mg/dl e 12,5 mg/dl in almeno 2 misurazioni).² Lo studio si è svolto in 2 fasi: nella **prima fase** cinacalcet è stato somministrato al dosaggio iniziale di 50 mg 1 volta al giorno. Il dosaggio è stato poi aumentato in un gruppo di pazienti fino a un massimo di 100 mg 1 volta al giorno. La riduzione massima dei livelli di PTH si è osservata a 2 e 4 ore dalla somministrazione del farmaco, ma poiché a valle i livelli di paratormone risultavano nuovamente aumentati e la frequenza di eventi avversi (principalmente nausea e capogiri) era elevata, nella **seconda fase** dello studio è stata valutata la somministrazione di cinacalcet in 2 dosi giornaliere, ciascuna pari approssimativamente alla metà dei dosaggi testati nella prima fase.

Nella seconda fase dello studio sono stati arruolati 22 pazienti adulti (età media: 62 anni), di cui 4 sottoposti a paratiroidectomia senza successo, con ipercalcemia lieve-moderata (calcemia media: 10,6 mg/dl) e livelli medi di PTH di 102 pg/dl. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- uno di 3 dosaggi di cinacalcet: 30 mg x 2/die, 40 mg x 2/die, 50 mg x 2/die
- placebo

per 15 giorni e sono stati seguiti per ulteriori 7 giorni dopo l'ultima dose di farmaco.

Gli **esiti valutati** includevano: livelli sierici di calcio, fosfati e PTH; calcio urinario nelle 24-h, variazione del rapporto calcio/creatinina.

Effetti sulla calcemia. Nei pazienti trattati con cinacalcet, la calcemia media è rientrata nel range di normalità (8,4 - 10,3 mg/dl) entro 2 ore dalla somministrazione della seconda dose del farmaco il giorno 1 e si è mantenuta tale fino all'ultima dose il quindicesimo giorno. La riduzione media rispetto al baseline al giorno 15 è risultata pari all'11% con il dosaggio di cinacalcet da 30 mg x 2/die, al 18,7% con il dosaggio di 40 mg x 2/die e al 18,5% con il dosaggio di 50 mg x 2/die rispetto ad un aumento dello 0,3% con placebo non significativo. La differenza tra cinacalcet e placebo è risultata significativa solo per il dosaggio di 40 mg x 2/die.

Effetti sui livelli di PTH. In seguito alla somministrazione di cinacalcet, i livelli di PTH si sono ridotti significativamente, raggiungendo il nadir a 4 ore dalla assunzione del farmaco, per poi risalire. Questo effetto si è osservato per tutta la durata dello studio, da giorno 1 al giorno 15. Al giorno 15 i valori medi di PTH a 4 ore risultavano ridotti rispetto al baseline di: -50,4% con 30 mg x 2/die; -48,8% con 40 mg x 2/die; -50,6% con 50 mg x 2/die di cinacalcet vs un aumento di +0,3% con placebo. La differenza rispetto al placebo è risultata significativa per i 2 dosaggi più bassi, mentre era ai limiti della significatività per il dosaggio più alto.

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, durato 52 settimane, ha valutato efficacia e sicurezza di cinacalcet in 78 pazienti adulti (età media 62 anni) con iperparatiroidismo lieve/moderato (livelli

^b Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: "cinacalcet"[Mesh] AND "primary hyperparathyroidism" Limiti: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years"

Stringhe utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "cinacalcet" AND "primary hyperparathyroidism"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

medi di PTH al basale: 105 ± 36 pg/ml nel gruppo trattato con cinacalcet e 120 ± 54 pg/ml nel gruppo con placebo; calcemia media al basale: $10,7 \pm 0,5$ mg/dl nel gruppo trattato con cinacalcet e $10,7 \pm 0,4$ mg/dl nel gruppo placebo).³ Di questi, 18 erano stati in precedenza sottoposti a paratiroidectomia senza successo. Lo studio era diviso in 3 fasi: una di titolazione (12 settimane), una di mantenimento (12 settimane) durante la quale è stato valutato l'esito primario di efficacia, e una di follow-up (28 settimane) durante la quale è proseguita la somministrazione del farmaco e sono state valutate efficacia e sicurezza.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere:

- cinacalcet (dosaggio iniziale: 30 mg x 2/die, aumentato a 40 mg x 2/die e 50 mg x 2/die alle settimane 4 e 8 nei pazienti in cui la calcemia risultava ancora superiore a 10,3 mg/dl)
- placebo

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale complessiva di pazienti in cui la calcemia media si riduceva a valori inferiori o uguali a 10,3 mg/dl o di almeno 0,5 mg/dl durante la fase di mantenimento.

Gli esiti secondari di efficacia comprendevano: la variazione dei parametri biochimici sierici ed urinari e della densità minerale ossea (BMD) rispetto al baseline.

Hanno completato lo studio 28 dei 40 pazienti randomizzati a cinacalcet e 28 dei 38 randomizzati a placebo. Cinacalcet si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la calcemia: durante la fase di mantenimento, ha raggiunto l'esito primario di efficacia il 73% dei pazienti trattati con cinacalcet vs il 5% con placebo.

Nei pazienti trattati con cinacalcet la calcemia media è rientrata nel range di normalità entro le prime 2 settimane di trattamento e si è mantenuta entro range per tutta la durata dello studio, mentre nel gruppo placebo non è variata in modo significativo rispetto al baseline.

Durante la fase di mantenimento i livelli medi di PTH a valle si sono ridotti del 7,6% rispetto al baseline (passando da 105 ± 36 pg/ml a 95 ± 34 pg/ml) nel gruppo trattato con cinacalcet vs un incremento del 7,7% con placebo (passando da 120 ± 54 pg/ml a 127 ± 53 pg/ml). Nei pazienti trattati con cinacalcet l'effetto di riduzione si è mantenuto anche durante la fase di follow-up.

La BMD è stata misurata al baseline e alle settimane 24 e 52. Alla settimana 24 la variazione della BMD media alla colonna lombare è risultata significativamente inferiore con cinacalcet rispetto al placebo (variazione media dello Z-score a 24 settimane: $-0,08 \pm 0,20$ con cinacalcet vs $0,05 \pm 0,23$ con placebo); a 52 settimane non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi (variazione media dello Z-score a 52 settimane: $0,00 \pm 0,21$ con cinacalcet vs $0,03 \pm 0,29$ con placebo). Non sono state riscontrate differenze significative tra i 2 gruppi relativamente alle misurazioni effettuate al femore e al terzo distale del radio alle settimane 24 e 52.

Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati la nausea (28% dei pazienti trattati con cinacalcet e 16% con placebo) e il mal di testa (23% dei pazienti con cinacalcet e 41% con placebo).

Otto pazienti trattati con cinacalcet e 6 con placebo hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi. In 3 dei pazienti con cinacalcet la causa della sospensione è stata la riduzione della calcemia a livelli inferiori a 8,00 mg/dl (i 3 pazienti erano tutti in trattamento con il dosaggio più basso del farmaco); 2 pazienti hanno segnalato la comparsa di parestesie lievi (la calcemia era pari a 7,8 mg/dl in uno dei 2 e a 8,1 mg/dl nell'altro).

L'efficacia e sicurezza a lungo termine del trattamento con cinacalcet è stata valutata in un'estensione in aperto dello studio sopra descritto, durata 4,5 anni.⁴ 45 pazienti hanno partecipato su base volontaria allo studio di estensione, 21 dei 40 precedentemente trattati con cinacalcet e 24 dei 38 precedentemente trattati con placebo. Di questi 12 (6 precedentemente trattati con cinacalcet e 6 con placebo), erano stati sottoposti a paratiroidectomia.

Tutti e 45 i pazienti sono stati trattati con cinacalcet al dosaggio iniziale di 30 mg x 2/die. Successivamente, il dosaggio poteva essere aumentato ad intervalli prefissati di tempo fino alla dose massima di 50 mg/die se la calcemia si manteneva $\geq 10,3$ mg/dl. Se la calcemia scendeva al di sotto di 8,0 mg/dl era prevista la sospensione del farmaco per circa una settimana o fino a che la misurazione successiva della calcemia risultava pari ad almeno 8,4 mg/dl, dopo di che la terapia veniva ricominciata al dosaggio più basso.

Dopo luglio 2004 i pazienti trattati con il dosaggio di 50 mg x 2/die sono stati spostati a 60 mg x 2/die per un cambiamento del contenuto di principio attivo delle compresse di cinacalcet.

Sono stati valutati: i livelli sierici di calcio, fosfati, fosfatasi alcalina (ALP) e PTH; la densità minerale ossea (aBMD) a livello della colonna lombare, del femore, della testa del femore e del terzo distale del radio. Sono stati, inoltre, valutati frequenza e tipologia degli eventi avversi.

Durante l'estensione in aperto, i livelli sierici medi di calcio si sono mantenuti costanti nei pazienti già in trattamento con cinacalcet e hanno raggiunto valori sovrapponibili nei pazienti precedentemente trattati con

12

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

placebo. La percentuale di pazienti con una calcemia $\leq 10,3$ mg/dl è rimasta stabile dal secondo al quinto anno.

I livelli di PTH sono variati da un valore medio di $104,0 \pm 7,7$ pg/ml al secondo anno a $87,7 \pm 7,3$ pg/ml al quinto anno, senza però mai raggiungere il range di normalità (10-65 pg/ml).

I livelli sierici di fosfati e ALP si sono mantenuti nel range di normalità, così come la BMD, che non è variata rispetto ai valori riscontrati al termine dell'RCT precedente.

Tredici pazienti hanno segnalato la comparsa di eventi avversi giudicati correlati al trattamento con cinacalcet. I più frequenti sono stati: mialgia (4 pazienti), ipocalcemia, nausea, e calcoli renali (2 pazienti ciascuno). In cinque pazienti si è verificato un singolo episodio di ipocalcemia (calcemia inferiore a 8,0 mg/dl) nei 5 anni di durata dello studio, in 2 casi associato alla comparsa di parestesie. Per 4 pazienti è stato possibile ricominciare il trattamento ad un dosaggio inferiore.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- gli studi disponibili, di piccole dimensioni, indicano che la somministrazione di cinacalcet in pazienti con iperparatiroidismo primario lieve/moderato, sembra indurre una normalizzazione della calcemia senza, tuttavia, riportare i livelli di PTH nel range di normalità
- la presenza di sintomi/segni clinici associati ad ipercalcemia non rappresentava un criterio di inclusione negli studi
- il trattamento a lungo termine con cinacalcet non ha comportato variazioni clinicamente significative rispetto a placebo della densità minerale ossea a livello femorale, della colonna lombare e del terzo distale del radio
- spesso nella pratica clinica, l'iperparatiroidismo primario rappresenta un reperto occasionale e la diagnosi viene effettuata in pazienti asintomatici. La paratiroidectomia rappresenta il trattamento di scelta, deve essere eseguita da un chirurgo esperto e viene condotta a scopo profilattico per evitare le complicanze possibili a lungo termine della malattia (es. comparsa di calcoli renali, aumento del rischio di fratture e cardiovascolare). In una quota di pazienti l'intervento non può essere eseguito per la presenza di controindicazioni chirurgiche oppure non ha successo. Tuttavia, non è noto quale sia l'evoluzione clinica della malattia se non trattata poiché una volta diagnosticata si tende ad intervenire precocemente proprio per evitare le possibili complicanze
- non sono noti i dati di follow-up successivi al trattamento chirurgico rispetto a quello farmacologico
- gli studi disponibili valutano l'efficacia di cinacalcet basandosi su esiti surrogati (calcemia, livelli di PTH, BMD) mentre non sono disponibili dati su esiti clinicamente rilevanti (mortalità, frequenza delle complicanze attese per l'iperparatiroidismo) o sulla modifica della sintomatologia clinica

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento di cinacalcet in PTR (vincolante per il PT AVEN) per l'indicazione nella riduzione della calcemia in pazienti con iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento) ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

Bibliografia

1. Mimpara® Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati (accesso: aprile 2011).
2. Shoback DM et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5644-9.
3. Peacock M et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:135-41.
4. Peacock M et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4860-7.
5. Cinacalcet - Mimpara®. Hyperparathyroïdie primaire : pour de très rares patients symptomatiques chez qui la chirurgie ne serait pas réalisable? Rev Prescr 2009; 29:411.
6. Managing primary hyperparathyroidism in primary care. DTB 2010; 48:30-3.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- **immunoglobulina umana antiepatite B per uso sottocutaneo (Zutectra®) NON APPROVATO**
Zutectra®, 500 U.I./ml in siringa preriempita per uso sottocutaneo 5 siringhe da 1ml, Classe A, RR, J06BB04.

E' pervenuta una richiesta di inserimento da:

- Prof. Giorgio Enrico Gerunda – U.O. Chirurgia Trapianti di fegato e multiviscerale Azienda Ospedaliero-universitaria di Modena (novembre 2010)

L'indicazione per cui ne viene proposto l'inserimento in PT AVEN coincide con l'indicazione registrata, ovvero:
- prevenzione della reinfezione da virus dell'epatite B (HBV) in pazienti adulti HBV-DNA negativi ad almeno sei mesi dal trapianto epatico per insufficienza epatica indotta da epatite B.

Anche la posologia proposta coincide con quella registrata, ovvero:
500 UI (1 ml) per via sottocutanea alla settimana nei pazienti con peso inferiore a 75 kg
1.000 UI (1 ml x 2 iniezioni) per via sottocutanea nei pazienti con peso uguale o superiore a 75 kg

Le motivazioni addotte per la richiesta sono le seguenti:

- Zutectra® è l'unica immunoglobulina umana anti-epatite B per uso sottocutaneo attualmente in commercio in Italia e rappresenta il preparato immunoglobulinico antiepatite B con il più alto titolo anti HBsAg per ml di soluzione (1 ml= 500 UI).
- la possibilità della autosomministrazione domiciliare da parte del paziente, rappresenta un vantaggio in termini di costi, sicurezza e qualità di vita
- la somministrazione sottocutanea settimanale consente di inoculare bassi volumi di liquido (1 o 2 ml in funzione del peso) e rappresenta un vantaggio in termini di tollerabilità e compliance
- il passaggio alla somministrazione sottocutanea potrebbe ridurre il ricorso alla somministrazione in Day Hospital di preparati per uso endovenoso, dove vi siano le condizioni di stabilizzazione del titolo anticorpale anti HBs necessarie, riducendo i costi correlati alla gestione del paziente.

Il richiedente stima che siano candidati al trattamento con Zutectra® 15-18 pazienti all'anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Zutectra® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 30 novembre 2009 ed è in commercio in Italia dalla fine di settembre 2010.

Il farmaco è autorizzato per " la prevenzione della reinfezione da virus dell'epatite B (HBV) in pazienti HBV-DNA-negativi da almeno 6 mesi dopo trapianto epatico in seguito a insufficienza epatica indotta da epatite B", in concomitanza "di un adeguato agente virostatico, se appropriato, come standard nella profilassi della reinfezione da epatite B." ¹

Nella pratica clinica, la profilassi antiepatite B a lungo termine con immunoglobuline iperimmuni antiHBsAg, in associazione agli antivirali nucleotido/nucleosidici, è prevista da tutti i protocolli di profilassi della reinfezione del fegato dopo trapianti HBV correlati.

La tabella seguente riporta il confronto fra le indicazioni registrate per la formulazione im e sottocutanea. In neretto sono evidenziate le indicazioni comuni alle 2 formulazioni:

Indicazioni	
IM	<p>Profilassi di mantenimento delle recidive di epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica da epatite B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoprofilassi dell'epatite B. - In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati - In pazienti in emodialisi, fino a quando la vaccinazione non diventi efficace. - In neonati da madri portatrici del virus dell'epatite B. - In soggetti che dopo la vaccinazione non hanno mostrato una risposta immune (anticorpi anti-HB non misurabili) e per quanti necessitano una prevenzione continua, per il rischio costante di essere infettati da epatite B.
SC	<p>Prevenzione della reinfezione da virus dell'epatite B (HBV) in pazienti HBV-DNA-negativi ≥ 6 mesi dopo trapianto epatico in seguito a insufficienza epatica indotta da epatite B. Va preso in considerazione l'uso concomitante di un adeguato virostatico,</p>

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La tabella seguente riporta il confronto fra posologia, profilo farmacocinetico della formulazione im e sottocutanea. Vengono, inoltre, evidenziate le differenze che riguardano le 2 vie di somministrazione:

	Posologia	Farmacocinetica	Particolarità
IM	2.000 UI/15gg Oppure fino a che titolo anti-HBs > 250 UI/L fino al 3° mese post-trapianto e anti-HBs > 100 UI/l successivamente	Biodisponibilità: presente in circolo dopo 2-3 giorni dall'iniezione. Emivita: 3- 4 settimane. L'emivita può variare da un paziente ad un altro.	Possibile somministrare per via sc nei pazienti in cui è controindicata l'iniezione im (per disturbi della coagulazione) se non disponibile un prodotto per uso ev (non ci sono dati di efficacia clinica a supporto della somministrazione sc). Bambini: non disponibili dati di efficacia
SC	pazienti < 75 kg: 500 UI (1 ml)/sett. pazienti ≥ 75 kg: 1.000 UI (2 iniez. da 1ml)/sett.	Assorbito lentamente; raggiunge un massimo dopo 2-7 giorni Emivita: circa 3-4 settimane.	Indicato solo negli adulti Prima di iniziare il trattamento con Zutectra® occorre stabilizzare i livelli sierici di anti-HBs con Ig anti-HBV ev, fino a livelli ≥ 300-500 U.I./L. La 1° dose SC va somministrata circa 14-21 gg dopo l'ultima dose ev

Secondo la scheda tecnica, la dose di Zutectra® può essere adattata fino a 1.000 U.I./settimana per mantenere un livello sierico di anti-HBs > 100 U.I./L nei pazienti HBsAg-negativi e HBV-DNA-negativi.

I pazienti devono essere periodicamente monitorati per quanto riguarda i livelli sierici degli anticorpi anti-HBs.¹

Sempre secondo la scheda tecnica, è possibile l'iniezione del medicinale da parte del paziente o dell'assistente nel trattamento domiciliare, in seguito ad addestramento da parte di un medico esperto, che istruisce nelle tecniche di iniezione, nella tenuta di un diario del trattamento e nelle misure da adottare in caso di eventi avversi gravi.¹

Attualmente, nel Prontuario Terapeutico Regionale l'immunoglobulina anti-epatite B è inclusa per le vie di somministrazione endovenosa ed intramuscolare.

In PT AVEN sono presenti l'immunoglobulina anti-epatite B per somministrazione ev (come Neohepatect® flacone da 500 UI/10 ml e 2.000 UI/40 ml) e im (come Igantibe® fiala da 600 UI/3 ml e 1.000 UI/5 ml e come Immunohbs® flaconcino da 180 UI/1 ml e da 540 UI/3 ml).

Una siringa di Zutectra® da 500 U.I ha un costo al pubblico di 368,04 €.

La tabella seguente riporta i costi mensili di terapia con Zutectra® per un paziente del peso < 75 kg alle posologie indicate in scheda tecnica: ¹

Via di somministrazione	Dosaggio	Costo unitario sulla base del prezzo al pubblico con IVA	Costo unitario sulla base del prezzo ospedaliero
Neohepatect® ev	2000UI/40ml	1.156,93 €	671,39 €
	500UI/10ml	321,83 €	
Immunohbs® im	180UI/1ml	109,39 €	51,60 €
	540UI/3ml	383,16 €	176,70 €
Igantibe® im	600 UI/3ml	348€ (969 € mese)	160 €
	1000UI/5ml	540 € (1.080 € mese)	290 €
Zutectra® sc	500 UI/ml	368,04 € (1.472,16 € mese per un pz < 75 kg)	

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane Library non ha reperito alcun RCT o revisione che abbia valutato specificamente la Ig anti-HBV in somministrazione sottocutanea in pazienti trapiantati di fegato per insufficienza epatica da epatite B. E' stato reperito un unico studio non randomizzato che ha valutato l'efficacia di Zutectra® in pazienti trapiantati di fegato, che coincide con quello presente nel dossier registrativo.^c

Originariamente lo studio² nasce come trial di confronto in aperto tra la somministrazione sottocutanea (sc) e intramuscolare (im) della Ig anti-HBV, entrambe al dosaggio di 500 UI/settimana, in pazienti trapiantati di fegato per insufficienza epatica secondaria ad infezione da HBV. Lo studio ha una durata prevista di 18 settimane + ulteriori 6 facoltative (in base alla scelta del paziente, se il titolo anti-HBs è stabile e il paziente è compliant). Lo scopo è quello di valutare efficacia e sicurezza della via di somministrazione sottocutanea rispetto alla intramuscolare. Vengono arruolati 30 pazienti adulti trapiantati da almeno 3 mesi, in trattamento con antivirali, principalmente lamivudina, che, dopo profilassi con immunoglobulina anti-epatite B in somministrazione e.v una volta al mese, hanno un titolo anticorpale anti-HBs di 300-500 UI. I pazienti ricevono Zutectra® (Ig anti-HBV) per via sottocutanea o intramuscolare, una volta a settimana ad una posologia di 500 UI.

Lo studio viene, però, interrotto e subisce tre emendamenti:

1°. a causa della diminuzione del titolo anticorpale anti-HBs in 3 pazienti, il protocollo viene modificato per permettere la somministrazione di dosi fino a 1.000 UI/settimana in modo da mantenere il titolo ≥ 100 UI/L. Vengono individuate 2 dosi standard: 500 U.I. (ovvero, 1 ml di soluzione) per pazienti con peso < di 75 kg e 1.000 U.I. (ovvero 2 ml di soluzione) per pazienti con peso ≥ 75 kg.

2°. il braccio dello studio in cui Zutectra® viene somministrato per via intramuscolare viene abbandonato poiché la somministrazione di 2 ml di soluzione nel muscolo deltoide potrebbe causare dolore compromettendo la qualità di vita e di conseguenza la compliance del paziente. Rimane solamente il braccio in cui l'immunoglobulina viene somministrata per via sottocutanea.

3°. viene modificato il processo di fabbricazione, ad includere un ulteriore passaggio di nanofiltrazione (la motivazione non viene dichiarata) a partire dal secondo lotto di Zutectra® utilizzato nello studio.

Lo studio diventa quindi un trial a braccio singolo, della durata di 18 settimane (con eventuale estensione facoltativa a 24 settimane) su 22 pazienti trattati con Zutectra® s.c. 1 volta alla settimana al dosaggio di:

- 500 U.I. se il paziente pesa < 75 kg
- 1.000 U.I. se il paziente pesa ≥ 75 kg

Ai pazienti viene permessa l'auto-somministrazione a domicilio del farmaco dopo adeguato training se il titolo anticorpale anti-HBs è stabilmente ≥ 150 UI/L e la compliance alla tecnica di iniezione è buona.

L'esito **primario** di efficacia è rappresentato dai livelli sierici degli anticorpi anti-HBs a valle della somministrazione (considerando come livello protettivo nei confronti della reinfezione da HBV un titolo anticorpale anti-HBV ≥ 100 UI/L), misurati durante le 18 settimane di trattamento.

Vengono considerati fallimenti: una concentrazione di anticorpi anti-HBs < 100 UI/L all'ultima visita, o un titolo di anticorpi anti-HBs che tende a ridursi al di sotto di 100 UI/L durante la misurazione settimanale.

L'esito **secondario** di efficacia è rappresentato dal numero di pazienti con reinfezione da epatite B, sulla base dei segni clinici, della funzionalità epatica e dei livelli di HBsAg.

Sono state, inoltre, valutate: la frequenza e la tipologia degli eventi avversi, la percentuale di pazienti che hanno interrotto precocemente lo studio, eventuali variazioni negli esami di laboratorio e nei parametri vitali; la fattibilità e la maneggevolezza dell'auto-somministrazione.

Esiti di efficacia. I livelli medi di anticorpi anti-HBs si mantengono relativamente costanti, compresi tra 350 e 400 UI/L, per tutta la durata dello studio. In tutti i pazienti risultano comunque > 100 UI/L (**esito primario**).

Il tasso di fallimento a 18 e 24 settimane è pari allo 0% (95% IC da 0% a 14,8% per le 18 settimane; da 0% a 20,6% per le 24 settimane).

Non si osserva nessuna re-infezione a 24 settimane (**esito secondario**).

Esiti di sicurezza/tollerabilità. Nessun paziente interrompe precocemente lo studio per gli eventi avversi o per mancanza di efficacia del trattamento.

^c Stringhe utilizzate per la ricerca su PubMed: ricerca ristretta agli RCT: "subcutaneous human HBV-immunoglobulin" Limiti: RCT, Human Ricerca allargata: "human HBV-immunoglobulin" AND "liver transplant".

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Sono segnalati 7 casi di eventi avversi ritenuti possibilmente correlati al trattamento (ematuria, mal di testa, dolore addominale, spossatezza) e 2 ritenuti sicuramente correlati (ematoma nel sito di somministrazione).

Non si è verificata alcuna variazione clinica rilevante correlata al trattamento in esami di laboratorio, parametri vitali o condizione fisica generale.

Autosomministrazione. Durante lo studio sono state effettuate 409 somministrazioni: 122 da parte dello staff medico e 287 in auto-somministrazione. A 120 giorni dall'inizio dello studio, il 95,7% dei pazienti era in grado di auto-somministrare il farmaco. Il tempo medio intercorso tra l'inizio dello studio e il momento della prima auto somministrazione del farmaco da parte del paziente è stato di $32,8 \pm 30,5$ giorni e il tempo medio al momento in cui i pazienti sono stati in grado di proseguire la terapia autosomministrandosi il farmaco completamente da soli è stato di $47,4 \pm 39,1$ giorni.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti osservazioni:

- l'immunoglobulina anti-epatite B per uso intramuscolare, ha indicazioni più ampie rispetto a Zutectra[®], possiede maggiori evidenze di efficacia e, ad oggi, rappresenta lo standard-of-care per la prevenzione della reinfezione da virus dell'epatite B nei pazienti precedentemente sottoposti a trapianto di fegato.
- l'unico studio in cui è stata valutata Zutectra[®] è un piccolo studio non randomizzato, di scarsa qualità metodologica, che presenta numerosi emendamenti al protocollo ed ha una durata breve (18 settimane), in rapporto alla durata che nella pratica clinica ha la profilassi anti-HBV nei pazienti trapiantati, dove si configura l'impiego a lungo termine; gli esiti principali valutati sono di tipo surrogato
- oltre a quello sopra descritto, il dossier registrativo comprende un unico altro studio, di fase I su volontari sani, in cui è stata valutata la farmacocinetica di Zutectra[®] rispetto alla formulazione i.m. della immunoglobulina umana anti-HBV. In base ai risultati sembra che la farmacocinetica del principio attivo in seguito ad assorbimento sia sovrapponibile per le 2 vie di somministrazione. Il dosaggio di Zutectra[®] impiegato, tuttavia, non corrisponde a quello utilizzato nello studio in cui ne è stata valutata l'efficacia, che, secondo quanto riportato nel dossier è stato scelto in modo empirico, sulla base del peso dei pazienti. Inoltre, secondo quanto riportato, la formulazione valutata nello studio di fase I è stata ottenuta da un processo che non prevedeva l'ulteriore passaggio di nanofiltrazione poi inserito nel corso dello studio di efficacia.³

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione, è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inviare alla CRF richiesta di inclusione in PTR (vincolante per il PT AVEN) della immunoglobulina anti-epatite B per somministrazione sottocutanea.

Bibliografia

1. Zutectra[®]. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso Aprile 2011).
2. Yahyazadeh A. et al. Efficacy and safety of subcutaneous human HBV-immunoglobulin (Zutectra[®] in liver transplantation: an open, prospective, single-arm phase III study. *Transpl Int* 2011; 24:441-50.
3. Assessment report for Zutectra[®]. Procedure No. EMEA/H/C/001089. Doc.Ref.: EMA/CHMP/786410/2009. 24 Settembre 2009.

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

Nel documento In Primo piano relativo alla riunione della CRF del 17 febbraio 2011, sono riportate le decisioni assunte relativamente a:

- Aripiprazolo orale: è stata inclusa in PTR l'indicazione "per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo". Nell'accogliere l'estensione delle indicazioni di aripiprazolo, la CRF ha rimandato la collocazione in terapia dei farmaci antipsicotici per le indicazioni in esame all'approfondimento da parte del Gruppo di Lavoro CRF Antipsicotici.
- Darunavir – **dosaggio di 400 mg**: la CRF ha incluso in PTR l'indicazione nel trattamento di "pazienti adulti naïve al trattamento antiretrovirale" **limitandone l'impiego ai pazienti con**

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

storia di eventi gastrointestinali (diarrea) o con livelli di trigliceridi o colesterolo totale elevati.

dosaggio di 300 mg e 600 mg: relativamente alla dizione attualmente riportata in scheda tecnica nella sezione "Indicazioni terapeutiche", secondo cui il farmaco è indicato "per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti pre-trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente pre-trattati", la CRF ha osservato che differisce dalla precedente, ovvero "per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti fortemente pre-trattati", prestandosi ad un ingiustificato aumento dell'impiego del farmaco ed ha deciso che **l'impiego dei 2 dosaggi di darunavir vada limitato ai pazienti pre-trattati in fallimento virologico.**

E' stato, inoltre, eliminato il "Piano terapeutico per la prescrizione di glitazoni nel trattamento del diabete di tipo 2" (Doc PTR n. 64) allegato alla determina 2018/2008 per decadenza delle condizioni esplicitate nella determina.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.