

**Commissione Terapeutica Provinciale
- Segreteria Scientifica -**

c/o CeVEAS

**Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria
Tel. 059 435211, E-mail: s.maltoni@ausl.mo.it**

Modena, 28 Novembre 2005

Alla cortese attenzione dei membri della Commissione Terapeutica Provinciale:

| | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| C. Andreoli (MMG – Modena) | G. Geraci (Az. Policlinico) | B. Mordini (Az. Policlinico) |
| A. Bertolini. (Az. Policlinico) | M. Grandi (Az. USL) | A. Morselli (Az. Policlinico) |
| N. Borelli (MMG – Mirandola) | G. Longo (Az. Policlinico) | P. Nichelli (Az. Policlinico) |
| N. Carulli (Az. Policlinico) – <i>Presidente</i> | G. Luppi (MMG – Castelfr. Emilia) | T. Pesi (Az. USL) |
| G. Cioni (Az. USL) | N. Magrini (CeVEAS) | G. Pinelli (Az. USL) |
| G. Colucci (Az. USL) | S. Maltoni (CeVEAS) | S. Santachiara (Az. Policlinico) |
| M. De Rosa (Az. USL) | A.M. Marata (CeVEAS) | A. Tassi (Az. Policlinico) |
| R. Di Lorenzo (Az. USL) | M. Marazzi (MMG – Mirandola) | R. Zennaro (Az. USL) |
| A. Ferrari (Az. USL) | | |

OGGETTO: Commissione Terapeutica Provinciale. Verbale della riunione del 25 Ottobre 2005.

La riunione inizia alle ore 15:10.

Sono assenti: C. Andreoli, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, N. Magrini, B. Mordini, R. Zennaro.

Sono assenti giustificati: A. Bertolini., A. Ferrari, M. Marazzi, S. Santachiara, A. Tassi.

Si procede all'approvazione del verbale della riunione del 30 agosto 2005.

La Dr.ssa Marata comunica che la richiesta di sospensiva presentata dalla Merck contro il parere della Commissione Terapeutica Provinciale di Bologna di non inserire ertapenem in PTO non è stata accettata.

La Dr.ssa Marata comunica inoltre che la Roche ha fatto ricorso al TAR per opporsi alla decisione di applicare i criteri dell'equivalenza terapeutica ai peg-interferoni.

RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTO

1. Everolimus (CERTICAN®)

Richiesta di inserimento inviata dal Prof. Cappelli, Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto renale – Azienda Policlinico. Richiesta inviata il 20 giugno 2005. **PARERE IN SOSPEO.**

CERTICAN® (cpr da 0,25 mg e da 0,75 mg) è registrato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti, a rischio immunologico da lieve a moderato, sottoposti a trapianto renale o cardiaco allogeneo. Deve essere utilizzato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi. L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata approvata mediante mutuo riconoscimento dall'AIFA il 20 aprile 2005.^{1,2}

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

- i pazienti sottoposti a trapianto renale sono dipendenti dai farmaci immunosoppressori per contrastare l'azione del sistema immunitario che porta al rigetto dell'organo trapiantato. Gli obiettivi della terapia

immunosoppressiva sono quelli di migliorare la sopravvivenza dell'organo prevenendo le risposte immunitarie (rigetto acuto e cronico), le complicanze da immunodeficienza (infezioni opportunistiche) e riducendo al minimo gli effetti tossici non legati alla immunosoppressione;

- *everolimus esercita il suo effetto immunosoppressivo inibendo la proliferazione delle cellule T attivate dall'antigene, fenomeno controllato da interleuchine, cellule T specifiche (ad es. IL-2 e IL-5). Inibisce inoltre la proliferazione delle cellule ematopoietiche e, tra gli altri tipi cellulari, delle cellule muscolari lisce della parete vascolare, impedendo la formazione di neointima, meccanismo chiave nella patogenesi del rigetto cronico;*
- *everolimus ha un meccanismo d'azione diverso da quello della ciclosporina e l'azione non sovrapponibile e sinergica ne permette l'impiego in associazione, di entrambi a basso dosaggio, con ottima efficacia e tollerabilità;*
- *complessivamente sono stati effettuati 6 studi registrativi nel trapianto di rene e di cuore, trattando oltre 3000 pazienti di cui 300 in Italia.*

Dopo il trapianto renale o cardiaco, il trattamento preventivo del rigetto d'organo è solitamente costituito da una tripla associazione di ciclosporina + corticosteroide + micofenolato o azatioprina.²

In caso di trapianto renale, l'azatioprina o il micofenolato possono essere sostituiti da sirolimus. L'everolimus è un derivato del sirolimus con cui condivide il meccanismo d'azione: ha un effetto immunosoppressivo poichè inibisce la proliferazione delle cellule T attivate dall'antigene.

Everolimus è commercializzato per essere utilizzato, in associazione a ciclosporina, nel trapianto renale o cardiaco.³

Nessuno studio disponibile ha valutato l'efficacia dell'everolimus versus il sirolimus. Gli studi pubblicati hanno confrontato everolimus in associazione con ciclosporina a dosi standard versus micofenolato mofetile (nel trapianto renale, 2 RCT in doppio cieco, complessivamente 1171 pazienti seguiti per 12 mesi)^{4,5} o azatioprina (nel trapianto cardiaco, 1 RCT in doppio cieco su 634 pazienti seguiti per 6 mesi).⁶ Sono stati pubblicati anche studi in aperto su pazienti sottoposti a trapianto renale in cui everolimus è stato associato a corticosteroide e a diverse dosi (standard o ridotte) di ciclosporina.

Complessivamente l'efficacia di everolimus non si è dimostrata superiore ai farmaci di confronto.²

Il farmaco viene ampiamente metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 e subisce metabolizzazione anche a livello della parete intestinale; costituisce inoltre un substrato per la glicoproteina-P, la pompa di coinvolta nell'eliminazione di molti farmaci. Pertanto le potenziali interazioni con altri farmaci possono essere numerose: in particolare si segnalano quelle con ciclosporina, rifampicina, statine, antimicotici axolici, antimicrobici macrolidi, calcio antagonisti ed inibitori delle proteasi.^{2,3}

I dati disponibili sulla sicurezza di everolimus evidenziano come effetti indesiderati molto comuni (> 10% dei pazienti trattati) leucopenia (significativamente superiore nei pazienti trattati con dosi > 3 mg/die, ipercolesterolemia e iperlipidemia. Effetti comuni sono risultati essere infezioni, polmonite, piastrinopenia, ipertrigliceridemia, ipertensione, dolori addominali, nausea e vomito ecc.

Sembra che al suo utilizzo sia associata ad una minore incidenza di riattivazione da CMV rispetto a azatioprina⁶ e micofenolato mofetile.⁵

Tuttavia negli studi di registrazione del farmaco, dopo un anno di terapia, si è avuta un'incidenza complessiva di tumori associata all'utilizzo di everolimus pari a circa il 4% (linfomi o malattie linfoproliferative: 1,4%, tumori maligni della pelle: 1,3%, altri tumori maligni: 1,2%).³

Pertanto, poichè in letteratura è segnalata un'incidenza di tumore associata all'utilizzo di everolimus pari a circa il 4% e poichè secondo le previsioni indicate nella domanda di inserimento l'impiego di everolimus potrebbe potenzialmente interessare fino al 25% dei pazienti trapiantati, la CTP chiede che il clinico richiedente

- 1. espliciti se si considera che la migliore tollerabilità (minore incidenza di riattivazioni da CMV) giustifichi il rischio oncogenetico associato all'uso di everolimus**
- 2. caratterizzi più dettagliatamente la tipologia di pazienti candidati all'utilizzo del farmaco.**

Bibliografia

1. Comunicato AIFA n° 10, 20 Aprile 2005
2. Rev Prescr 2005;25(261):340
3. [http://www.codifa.it/\(1kai455u5chdm455tkg4yzj\)/Ricerca.aspx](http://www.codifa.it/(1kai455u5chdm455tkg4yzj)/Ricerca.aspx)
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Rapport public d'évaluation-Certican" juin 2004
5. Vitko S et al. Transplantation 2004 ;78(10) :1532-40

6. Eisen HJ et al. NEJM 2003;349(9):847-858

2. Micofenolato sodico (MYFORTIC®)

Richiesta di inserimento in PTO inviata dal Prof. Cappelli, Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto renale – Azienda Policlinico. Richiesta inviata il 20 giugno 2005. **PARERE FAVOREVOLE.**

MYFORTIC® (cpr da 180 mg e da 360 mg) è indicato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi, per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti che ricevono un trapianto allogenico di rene. L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata approvata dall'AIFA il 20 aprile 2005.

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

- *i pazienti sottoposti a trapianto renale sono dipendenti dai farmaci immunosoppressori per contrastare l'azione del sistema immunitario che porta al rigetto dell'organo trapiantato. Gli obiettivi della terapia immunosoppressiva sono quelli di migliorare la sopravvivenza dell'organo prevenendo le risposte immunitarie (rigetto acuto e cronico), le complicanze da immunodeficienza (infezioni opportunistiche) e riducendo al minimo gli effetti tossici non legati alla immunosoppressione;*
- *Myfortic è un immunosoppressore selettivo che esercita una azione inibitoria selettiva sulla sintesi de novo delle basi puriniche a livello linfocitario, bloccando la replicazione dei linfociti T helper e citotossici ed impedendo così il rigetto. In particolare il farmaco inibisce in modo selettivo, non competitivo e reversibile l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMDH);*
- *Myfortic è la formulazione gastroresistente del sodio micofenolato in cui l'acido micofenolico è la parte attiva della molecola. E' in commercio un altro farmaco basato sull'utilizzo dell'acido micofenolico: Cellcept (micofenolato mofetile) che rappresenta un profarmaco in quanto necessita della de-estereificazione per poter rilasciare il principio attivo;*
- *la formulazione gastroresistente di Myfortic permette di rilasciare l'acido micofenolico solo nell'intestino tenue, evitando il rilascio a livello del primo tratto digerente del Cellcept. Myfortic rispetto a Cellcept presenta pertanto differenze farmacocinetiche che si riassumono in un Tmax (tempo per raggiungere la massima concentrazione) ritardato, un Cmax (picco di concentrazione) inferiore pur con una AUC (area sotto la curva = esposizione al farmaco) sovrapponibile tra i due farmaci. Myfortic può contribuire a ridurre l'intolleranza all'acido micofenolico essendo documentata una correlazione tra alta Cmax nei primi 30 minuti della somministrazione di Cellcept e la presenza di eventi avversi.*

MYFORTIC® (cpr da 180 mg e da 360 mg) è una nuova formulazione gastroresistente dell'acido micofenolico. Rispetto al micofenolato mofetile, l'efficacia ed il costo sono sovrapponibili mentre la biodisponibilità e la farmacocinetica sembrano essere migliori e comportare minori effetti indesiderati.

La CTP esprime PARERE FAVOREVOLE all'inserimento in PTO proponendo che tale farmaco venga utilizzato nei pazienti trapiantati di rene sia ex novo sia, nel caso in cui i medici lo ritengano clinicamente appropriato, nei pazienti che finora sono stati trattati con micofenolato mofetile.

3. Fibrinogeno umano e trombina umana (TACHOSIL®)

Richiesta di 10 confezioni inviata dal Dr. C. Lavini, UO di Chirurgia Toracica, Azienda Policlinico. Richiesta pervenuta il 29 settembre 2005. **PARERE NON FAVOREVOLE**

TachoSil® è una spugna medicata a base di fibrinogeno umano (5,5 mg) e trombina umana (2,0 IU). E' indicato come trattamento di supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi quando le tecniche standard sono insufficienti.

L'efficacia è stata dimostrata solo nella chirurgia epatica. Non sono disponibili dati specifici sull'uso del prodotto in neurochirurgia, nella chirurgia vascolare o nelle anastomosi gastrointestinali. Gli studi pre-registrativi sono stati condotti per testare l'efficacia nella chirurgia epatica e polmonare.

Overview of Clinical Efficacy and Safety Programme

| Trial | Type of Surgery | N. of Subjects |
|--|-----------------|-------------------|
| <u>Pivotal Trials (TachoSil)</u> | | |
| TC-013 IN | Pulmonary | 189 (C=93) |
| TC-014 IN | Liver | 121 (C=62) |
| TC-016 IN | Liver | 119 (C=60) |
| <u>Supportive Trials (TachoComb H)</u> | | |
| PHTC 009 | Liver | 292 (C=97 and 96) |
| PHTC 008 | Vascular | 24 (C=12) |
| PHTC 007 | Pulmonary | 92 (C=46) |
| PHTC 006 | Vascular | 60 (C=30) |
| TC-011 AU | Lymphatic | 61 (C=31) |

Viene richiesta l'autorizzazione all'utilizzo con le seguenti motivazioni (come da richiesta inoltrata alla Segreteria):

- TachoSil® può essere utilizzato nelle zone interessate da sanguinamenti a nappo di difficile contenimento con gli attuali presidi;
- un controllo emostatico accurato o comunque dominato durante l'intervento chirurgico comporta una minore incidenza di risanguinamenti evitando i rischi e le complicanze di revisioni chirurgiche, di infezioni post-trasfusionali, di MOF (sindrome da insufficienza multiorgano) da shock emorragici e settici, di infezioni locali dovute a sovrapposizione batterica;
- può essere usato per trattare l'aerostasi [...];
- al beneficio del paziente si aggiunge un contenimento dei costi [...].

Come riportato anche in scheda tecnica, l'efficacia di TachoSil® è stata dimostrata solo in chirurgia epatica (sono disponibili solo 2 studi su un totale di 240 pazienti). Un'ulteriore sperimentazione clinica (n = 189) relativa alla capacità sigillante dei tessuti nella chirurgia polmonare non è riuscita a documentare la superiorità di TachoSil rispetto al trattamento chirurgico standard nel diminuire le perdite d'aria a 42-54 ore dall'intervento.

Non sono invece disponibili dati specifici sull'uso del prodotto in neurochirurgia, nella chirurgia vascolare o nello anastomosi gastrointestinali.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, la CTP esprime PARERE NON FAVOREVOLE alla richiesta di 10 confezioni di TachoSil® da parte dell'Unità Operativa di Chirurgia Toracica.

RICHIESTE DI UTILIZZO IN SINGOLI PAZIENTI

1. Adalimumab (HUMIRA®)

Richiesta di autorizzazione alla prescrizione per una paziente (, PG 77616 del 16/09/2005) - richiesta di utilizzo inviata dal Dr. M. Sebastiani, Reumatologia, AO Policlinico di Modena. Pervenuta in data 16/09/2005. **PARERE FAVOREVOLE.**

Si richiede l'autorizzazione in una paziente già precedentemente trattata e resistente a infliximab ed etanercept.

Durante l'ultima riunione della CTP (28/09/2005) è stato stabilito che per i pazienti con resistenza ad altri DMARDS clinicamente documentata, potesse essere autorizzato l'utilizzo di adalimumab, senza che la CTP si pronunci ogni volta sulle richieste (in attesa delle indicazioni del gruppo di lavoro dell'AVEN che si occuperà di anticorpi monoclonali).

La CTP esprime PARERE FAVOREVOLE all'impiego in questa paziente.

2. Peg-Interferon + Ribavirina

Richiesta di autorizzazione a proseguire la terapia antivirale in una paziente () inviata dal Dr. C. Vandelli, Medicina I, Dto di Medicina Interna, AO Policlinico di Modena. Inviata il 30/09/2005.
PARERE IN SOSPEO.

La CTP chiede che il medico richiedente invii una relazione clinica più dettagliata ove vengano chiariti i seguenti punti:

- l'entità della risposta virologica fino ad ora ottenuta
- l'entità e la rilevanza della risposta nefrologica
- per ciò che riguarda la terapia combinata: quali sono le evidenze a supporto di un proseguimento, per quanto tempo si intenderebbe proseguire il trattamento e con quali obiettivi specifici?

La relazione clinica dettagliata dovrà essere inviata alla CTP entro 30 giorni dalla richiesta della CTP; nel frattempo è garantita la prosecuzione della terapia per la paziente.

3. Clopidogrel (PLAVIX®)

Richiesta di valutazione tecnica sulla richiesta di autorizzazione alla prescrizione di clopidogrel in una paziente () che necessita terapia antiaggregante, che risulta intollerante a tutti gli altri antiaggreganti disponibili ma che non rientra nei criteri di prescrivibilità a carico del SSN previsti dalla nota 79 bis. Richiesta di parere inviato dal Dr G. Mazzi, Direttore Sanitario, ASL Modena, il 4 ottobre 2005.

Stabilita la reale intolleranza agli altri farmaci antiaggreganti disponibili, la CTP ritiene appropriato l'utilizzo di clopidogrel in questa paziente.

Tuttavia, l'erogazione in regime di rimborsabilità non è possibile a meno che non avvenga in regime di ricovero. Le autorizzazioni in deroga sono assumibili esclusivamente dalla Direzione Sanitaria Aziendale che verrà informata delle conclusioni della CTP in merito all'appropriatezza della prescrizione e deciderà se autorizzare o meno l'erogazione a carico del SSN.

RICHIESTE DI TERIPARATIDE (FORSTEO®)

1. Richiesta di autorizzazione alla prescrizione per una paziente (, richiesta n.ro 4/2005) inviata dalla Dr Bruno Madeo, Ambulatorio Endocrino-Metabolico delle Malattie dell'Osso – Reparto di Endocrinologia – Azienda Policlinico. Richiesta compilata, manca il modulo di consenso informato firmato dalla paziente. Pervenuta copia corretta in data 07/10/2005.

La CTP APPROVA l'utilizzo in questa paziente per 6 mesi.

2. Richiesta di autorizzazione alla prescrizione per una paziente (, richiesta n.ro 6/2005) di 77 anni - richiesta inviata dalla Dr.ssa Ghinoi/Prof.ssa Mascia, Reumatologia, AO Policlinico di Modena. Pervenuta copia corretta in data 19/10/2005.

Poichè dalla richiesta risulta che la paziente non ha effettuato terapia con raloxifene, la CTP NON APPROVA l'impiego di teriparatide in questa paziente.

3. Richiesta di utilizzo in una paziente (, richiesta n.ro 7/2005) di 71 anni – richiesta inviata dalla Dr.ssa Ciardullo, Medicina Interna, Osp. di Carpi, ASL di Modena. Inviata il 23 settembre 2005. La richiesta è completa, la paziente ha effettuato solo terapia con alendronato.

Poichè dalla richiesta risulta che la paziente non ha effettuato terapia con raloxifene, la CTP NON APPROVA l'impiego di teriparatide in questa paziente.

4. Richiesta di autorizzazione alla prescrizione per una paziente (, richiesta n.ro 8/2005) inviata dalla Dr Bruno Madeo, Ambulatorio Endocrino-Metabolico delle Malattie dell'Osso – Reparto di Endocrinologia – Azienda Policlinico. Richiesta compilata, manca il modulo di consenso informato firmato dalla paziente. Pervenuta copia corretta in data 07/10/2005.

La CTP APPROVA l'utilizzo in questa paziente per 6 mesi.

La riunione termina alle ore 17:30.

Si inviano cordiali saluti,

Prof. Nicola Carulli - Presidente
Commissione Terapeutica Provinciale

Dr.ssa Susanna Maltoni - Segreteria Scientifica
Commissione Terapeutica Provinciale