

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, 18 Maggio 2006

Alla cortese attenzione

- dei membri della Commissione Terapeutica Provinciale
- di tutti i medici ed i farmacisti della Provincia di Modena
- dei Direttori Sanitari dell'ASL e dell'AO Policlinico di Modena

OGGETTO: **Verbale riunione Commissione Terapeutica Provinciale di Modena.** Riunione del 28 marzo 2006.

La riunione inizia alle ore 15:15.

In assenza del Prof. Carulli presiede la seduta la Dott.ssa Marata.

Presenti: C. Andreoli, N. Borelli, G. Cioni, G. Colucci, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, M. Grandi, G. Longo, S. Maltoni, A.M. Marata, M. Marazzi, P. Nichelli, G. Pinelli, S. Santachiara, A. Tassi.

Assenti giustificati: A. Bertolini, N. Carulli, G. Luppi, A. Morselli, T. Pesì.

Assenti: A. Ferrari, G. Geraci, N. Magrini, B. Mordini, R. Zennaro.

A. Viene data comunicazione della riunione tenutasi il 20/03/2006 in Regione Emilia Romagna, riguardo alla relazione tra CRF e singole CTL e relativi programmi di attività per l'anno 2006. Per membri della Commissione i dettagli della riunione sono riportati in Allegato 1.

B. VERBALI DELLE RIUNIONI DEL 01/02 E 28/02 uuss

Il **verbale della riunione del 28/02/2006** viene approvato con una modifica riguardante le conclusioni su pregabalin ovvero la frase “[...] i farmaci non presenti in PTO non dovrebbero essere **erogati alla dimissione** soprattutto se presenti in PTO farmaci di pari efficacia e miglior rapporto costo-beneficio. [...]” viene modificato in “[...] i farmaci non presenti in PTO non dovrebbero essere **erogati in distribuzione diretta** soprattutto se presenti in PTO farmaci di pari efficacia e miglior rapporto costo-beneficio.[...]”.

Recepita la modifica suggerita, il verbale della riunione del 28/02/2006 viene approvato all'unanimità.

Relativamente al **verbale della riunione del 01/02/2006**, per ciò che riguarda la buprenorfina transdermica (pag. 5) si precisa che questa è stata inserita in Prontuario Terapeutico Regionale nel luglio 2005 per il trattamento del dolore cronico e che, pur essendo dal punto di vista farmacodinamico, un agonista parziale dei recettori μ , nei dosaggi normalmente utilizzati la buprenorfina transdermica presenta una curva dose-risposta di tipo lineare.

C. RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTO

1. **Everolimus** (CERTICAN[®] 0,25-0,75 mg 60 cpr) – RIESAME PARERE IN SOSPESO IL 25/10/05: **PARERE FAVOREVOLE PER PAZIENTI CHE SONO RITENUTI A MAGGIOR RISCHIO DI SVILUPPARE INFEZIONE DA CMV.**

Richiesta di inserimento inviata dal Prof. Cappelli, Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto renale – Azienda Policlinico. Richiesta inviata il 20 giugno 2005 e successive integrazioni.

E' stato 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.

Note della Segreteria Scientifica

- **Indicazione terapeutica approvata:** CERTICAN® è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti, a rischio immunologico da lieve a moderato, sottoposti a trapianto renale o cardiaco allogenico. Deve essere utilizzato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in commercio:** mutuo riconoscimento mediante determinazione AIFA del 20 aprile 2005.^{1,2}
- I farmaci con indicazione simile ed attualmente disponibili in PTO sono:

ATCS	Principio attivo	Via som m.	Indicazione registrata
L04AA01	Ciclosporina	os, ev	Trapianto midollo osseo, rene, fegato, pancreas, cuore, polmone <i>Trapianto d'organo:</i> prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di rene, fegato, cuore, cuore-polmone, polmone e pancreas. Può essere usato da solo o in associazione con basse dosi di corticosteroidi. Può essere usato anche nel trattamento del rigetto di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altri immunosoppressori. <i>Trapianto di midollo osseo:</i> prevenzione del rigetto del trapianto di midollo osseo e nella profilassi e nella terapia della "malattia da trapianto verso ospite" ("graft versus host-disease" o GVHD). + altri utilizzi non nei trapianti.
L04AA02	Muromonab CD3	ev	Trattamento del rigetto acuto nel trapianto renale e del rigetto acuto steroido- resistente nel trapianto cardiaco ed epatico.
L04AA05	Tacrolimus	os, ev	Trapianto rene e fegato
L04AA06	Micof. mofetile	os	Trapianto rene, fegato e cuore
L04AA	Micof. sodico	os	Trapianto rene
L04AA08	Daclizumab	ev	Profilassi del rigetto acuto di organo nel trapianto renale allogenico de novo e in pazienti che non sono altamente immunizzati deve essere usato in associazione a un regime immunosoppressivo con ciclosporina e corticosteroidi
L04AA09	Basiliximab	ev	Profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto renale allogenico de novo. Deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile.
L04AA10	Sirolimus	os	profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene. Si raccomanda di utilizzare Rapamune inizialmente in combinazione con ciclosporina microemulsione e corticosteroidi per un periodo da 2 a 3 mesi. Rapamune può essere continuato come terapia di mantenimento in associazione a corticosteroidi soltanto se la ciclosporina microemulsione può essere progressivamente eliminata
L04AX01	Azatioprina	os	Rigetto trapianto d'organo

- Everolimus **NON** è presente nel Prontuario Terapeutico Regionale.

In seguito all'esame della documentazione attualmente disponibile riguardante l'efficacia e alla relazione supplementare inviata dal richiedente, si evidenzia che

- non è disponibile nessuno studio che abbia confrontato l'efficacia di everolimus verso quella di sirolimus, di cui è un derivato;¹
- nel trapianto renale, gli studi pubblicati (2 RCT in doppio cieco, complessivamente 1171 pazienti seguiti per 12-36 mesi) hanno confrontato everolimus (0,75 mg x 2/die o 1,5 mg x 2/die) in associazione a ciclosporina a dosi standard e corticosteroidi versus micofenolato mofetile (1 g x 2/die) associato a corticosteroidi e a dosi standard di ciclosporina.²⁻⁴ Sono stati pubblicati anche studi in aperto su pazienti sottoposti a trapianto renale in cui everolimus è stato associato a corticosteroidi e a diverse dosi (standard o ridotte) di ciclosporina;⁵⁻⁶
- nel trapianto renale, complessivamente l'efficacia di everolimus non si è dimostrata superiore ai farmaci di confronto;²⁻⁴
- in un unico studio verso micofenolato mofetile nel trapianto renale, all'utilizzo di everolimus si è associata una minore incidenza di infezione da citomegalovirus;²⁻³
- il rischio oncogenetico associato all'utilizzo di everolimus è paragonabile agli altri farmaci immunosoppressori utilizzati nel trapianto renale verso i quali è stato confrontato (micofenolato mofetile).³⁻⁴

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, **la Commissione Terapeutica Provinciale di Modena, APPROVA** l'inserimento di everolimus in PTO esclusivamente nei casi in cui i clinici ritengano che il **paziente sottoposto a trapianto renale presenti un elevato rischio di sviluppare infezione da citomegalovirus (CMV).**

Riferimenti bibliografici

1. Rev Prescrire 2005; 25 (261):340
2. Vitko S et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients (B201). Transplantation. 2004 Nov 27;78(10):1532-40.
3. Vitko S et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients (B201). Am J Transplant. 2005 Oct; 5(10):2521-30.
4. Lorber MI et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study (B251). Transplantation. 2005 Jul 27;80(2):244-52.
5. Nashan B et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. (RAD 156). Transplantation. 2004 Nov 15;78(9):1332-40.
6. Vitko S et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies (A2306-A2307). Am J Transplant. 2004 Apr;4(4):626-35.

2. **Carmustina** (GLIADEL[®], impianto, 7 mg di carmustina, polifeprosan 20). **IN SOSPESO**

Richiesta inviata da Dott. G. Pinna, Neurochirurgia, Nuovo Ospedale S. Agostino Estense, Azienda USL di Modena (PG 16418/2006).

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

"[...] L'impiego del Gliadel[®] viene proposto, come già detto, in aggiunta alle altre strategie terapeutiche e permette al paziente di ricevere un trattamento che inizia la sua azione subito dopo l'intervento chirurgico, senza lasciarlo privo di copertura terapeutica nel periodo che intercorre tra l'intervento e la radioterapia. [...] Questa nuova realtà giunge in ambiente neurooncologico destando interesse e aspettative proprio per la possibilità di attuare una ben più articolata strategia terapeutica dei tumori cerebrali".

Note della Segreteria Scientifica:

- La documentazione presentata non risponde puntualmente al modello per la richiesta di inserimento in PTO messo a punto dalla CTP.
- **Indicazione terapeutica approvata, da GURI n.141 del 14/10/2005:** GLIADEL[®] impianto è indicato in pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia. GLIADEL[®] impianto è indicato come aggiunta nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate da esami istologici, per i quali è indicata la resezione chirurgica.

- Il Ministero della Salute ha previsto una scheda di raccolta dati sull'impiego di GLIADEL®.
- Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: mutuo riconoscimento (reference member state non specificato).
- In PTO la carmustina è presente in fiale ev (Nitrumon fle 100 mg) come prodotto estero; della stessa categoria terapeutica è presente la lomustina in formulazione orale (Cecenù cps 40 mg; Prava cps) sempre come prodotto estero.
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
L01AD01	Carmustina	ev	emolinfopatie e in particolare morbo di Hodgkin al III e IV stadio, tumori cerebrali primitivi e metastatici, melanomi, sarcomi, tumori solidi dell'apparato respiratorio, gastrico ee della mammella (farmaco estero).
L01AD02	Lomustina	os	tumori cerebrali (farmaco estero)
L01AX03	Temozolomide	os	1. glioblastoma multiforme di prima diagnosi in concomitanza a radioterapia e in seguito come monoterapia 2. glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.
L01CB02	Teniposide	ev	in schemi di polichemioterapia, ha mostrato di essere un farmaco potenzialmente utile nei seguenti tumori: linfomi maligni, tumori del SNC, tumori della vescica urinaria.

- In PT Regionale è presente carmustina in fiale ev mentre non è presente l'impianto.

La **Commissione Terapeutica Provinciale**, e esaminata la documentazione inviata per la richiesta di inserimento in PTO di carmustina impianto (GLIADEL®), **invita i richiedenti a chiarire i seguenti punti:**

- quale trattamento standard viene attualmente utilizzato per i gliomi ad alto grado di malignità,
- quali protocolli di trattamento che includano GLIADEL® avrebbero intenzione di applicare,
- a quali pazienti vorrebbero riservare il trattamento con il nuovo farmaco (tipologia e caratteristiche specifiche).

D. RICHIESTE DI TERIPARATIDE

- 1) Richiesta di autorizzazione a **continuare la terapia** (per ulteriori 6 mesi) in una paziente (richiesta n.ro inviata dalla Dr.ssa Gilda Sandri, Reumatologia – AO Policilinico di Modena. Richiesta pervenuta il 22/03/2006.

Note della Segreteria Scientifica:

Al clinico verrà richiesto di specificare i valori di BMD della paziente. **Richiesta in sospeso.**

- 2) Richiesta di autorizzazione all'**intraprendere la terapia** con PTH in una paziente (richiesta n.ro) inviata dalla Dr. Bruno Madeo, Ambulatorio Endocrino-Metabolico delle Malattie dell'Osso – Reparto di Endocrinologia – Azienda Policilinico.

Richiesta pervenuta il **21/03/2006.**

Al Dr. Madeo verrà richiesto di specificare quali fattori di rischio indipendenti dall'età presenta la paziente. **Richiesta in sospeso.**

- 3) Richiesta di autorizzazione **continuare la terapia** (per ulteriori 6 mesi) in una paziente (richiesta n.ro) inviata dalla Dr. Bruno Madeo, Ambulatorio Endocrino-Metabolico delle Malattie dell'Osso – Reparto di Endocrinologia – Azienda Policlinico. Richiesta pervenuta il **21/03/2006**. L'inizio di terapia era stato autorizzato dalla CTP il 26/10/2005. ***Richiesta di proseguimento autorizzata.***
- 4) Richiesta di autorizzazione **continuare la terapia** (per ulteriori 6 mesi) in una paziente (richiesta n.ro) inviata dalla Dr. Bruno Madeo, Ambulatorio Endocrino-Metabolico delle Malattie dell'Osso – Reparto di Endocrinologia – Azienda Policlinico. Richiesta pervenuta il **21/03/2006**. L'inizio di terapia era stato autorizzato dalla CTP il 26/10/2005. ***Richiesta di proseguimento autorizzata.***

D. VARIE ED EVENTUALI

1. **Metformina e Pioglitazone** (GLUCOPHAGE® 500 mg 30 cpr, ACTOS® 15,30 mg 28 cpr, AVANDIA® 4,8 mg 28 cpr). **UTILIZZO FUORI INDICAZIONE**
Richiesta inviata da Dr. S. Bellentani, Ambulatorio Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva, AUSL di Modena (Ospedale di Carpi). Richiesta pervenuta il 04/03/2006 (e-mail).
L'esame della richiesta viene rinviato alla prossima riunione della CTP.

La riunione è terminata alle ore 17:15.

Si inviano cordiali saluti.

Prof. Nicola Carulli – Presidente

Dr.ssa Susanna Maltoni - Segreteria Scientifica