

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena, 27/11/2009

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

OGGETTO: Verbale riunione 23/11/2009 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

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

Assenti: Claudio Andreoli, Giovanni Bologna, Marilena Castellana, Nicola Carulli, Giorgio Cioni, Paolo Cironi, Nicola Magrini, Enrico Montanari.

Sono inoltre presenti Irene Bosoni, Lisa Daya e Anna Zuccheri in qualità di rappresentanti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 23 novembre 2009 alle ore 14.30 presso la Biblioteca della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma, via Gramsci 14 – Parma con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 27 ottobre 2009

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Nomina del Vice-presidente

In accordo con quanto stabilito nella riunione del 27 ottobre us, al Prof. Italo Portioli viene proposto la vice-presidenza della Commissione del Farmaco AVEN; il Prof. Portioli accetta.

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

Prima di iniziare la discussione vengono suggerite alcune integrazioni alla classe ATC A "Apparato Gastrointestinale e Metabolismo" che riguardano le soluzioni per infusione e le sacche per la nutrizione parenterale.

Viene inoltre ribadito che per quanto riguarda le insuline, l'impiego nei reparti ospedalieri di penne per la somministrazione quando possibile deve essere evitato principalmente per motivi di sicurezza; le penne vanno quindi riservate alla distribuzione diretta o alla dimissione, secondo quanto stabilito da ciascuna Azienda Sanitaria.

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

C – Sistema cardiovascolare

D – Dermatologici

G – Sistema genito-urinari e ormoni sessuali

sulla base dei criteri stabiliti ed approvati nella riunione tenutasi il 29 settembre 2009.

Ai presenti viene distribuita la bozza del PT AVEN con le proposte di rivalutazione e/o di eliminazione di principi attivi, formulazioni e dosaggi con le relative motivazioni (ad esempio perchè non presenti in PTR o non più in commercio).

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

1. Classe ATC C:

- *Ajmalina, mexiletina e propanololo ev*: non sono più in commercio in Italia per sospesa produzione. Trattandosi di principi attivi e vie di somministrazione per i quali, attualmente, non sono presenti alternative terapeutiche, si decide di scrivere all'AIFA per sottolineare l'importanza di poterli avere a disposizione nella pratica clinica. Nell'attesa di una risposta, si concorda di verificare se disponibili all'estero;
- attivare il gruppo di lavoro AVEN "farmaci cardiovascolari" per la valutazione delle differenze tra i PTP relative a *fenoldopam, ivabradina, perindopril, ezetimibe + simvastatina*;

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

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

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

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- *bosentan e sildenafil nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP)*: viene ribadita l'importanza di uniformare il comportamento prescrittivo al documento prodotto dalla CRF "Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare" ed alla relativa scheda di prescrizione, pubblicati nel dicembre 2008. A tale scopo la CF AVEN decide di chiedere alle Direzioni Sanitarie e ai Dipartimenti Farmaceutici delle Aziende Sanitarie AVEN di effettuare un censimento dei Piani Terapeutici dei farmaci impiegati nell'IAP nel corso del 2009 ovvero bosentan, epoprostenolo, sildenafil, sitaxentan, ilprost inalatorio, trepostinil impiegati da soli o in associazione: i dati prodotti verranno valutati nel corso della riunione della CF AVEN che si terrà il prossimo 10 dicembre e costituiranno il punto di partenza per eventuali iniziative tese a uniformare i comportamenti prescrittivi.

Tale rilevazione dovrà inoltre riguardare anche le prescrizioni di bosentan nella nuova indicazione "riduzione del numero delle nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive" in modo da richiedere alla CRF di definire con maggior dettaglio il percorso prescrittivo in quest'ambito.

2. Classe ATC D:

non emergono criticità, pertanto la bozza per questa classe ATC è approvata;

3. Classe ATC G:

antagonisti dei recettori alfa-adrenergici: verrà effettuata una scelta tra *alfusozina*, *tamsulozina* e *terazosina*, farmaci a brevetto scaduto, allo scopo di inserirne in PT AVEN un numero più ristretto, in accordo con quanto riportato nel PTR.

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

IV. Presentazione del documento regionale sui farmaci biologici in dermatologia e delle raccomandazioni ad oggi prodotte

Nel 2009 la Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna in accordo con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco ha istituito il "*Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna*" allo scopo di individuare criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della psoriasi nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare, con il supporto metodologico del CeVEAS ed in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, ha realizzato il documento "*Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici*" presentato il 10 novembre us agli specialisti dermatologi e alle Direzioni della Regione.

Il documento si limita al trattamento della psoriasi cronica a placche e non riguarda altre forme di psoriasi come la psoriasi pustolosa, la eritrodermia psoriasica e la psoriasi guttata.

E' stato scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

I quesiti individuati dal panel sono i seguenti:

1. **Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche?**
2. **Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici, con quali farmaci e quali avvertenze?**
3. **Come definire una mancata risposta al trattamento sistemico con farmaci convenzionali o biologici?**
4. **Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici anti-TNF?**
5. **Quali sono i criteri di scelta tra i farmaci biologici e quale la durata del trattamento?**
6. **Quali trattamenti in associazione tra i farmaci disponibili sono raccomandabili?**
7. **Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?**

Per ogni quesito il documento contiene la/le raccomandazioni concordate con il gruppo, le motivazioni e i commenti delle evidenze disponibili, eventuali valutazioni di rischi e benefici e l'identificazione degli indicatori per il monitoraggio della raccomandazione.

Il documento è stato approvato e fatto proprio dalla Commissione Regionale del Farmaco.

La CF AVEN decide di fare proprio il documento e di impegnarsi a diffonderlo/implementarlo nell'Area Vasta Emilia Nord.

Resta inteso che i farmaci per i quali esiste una raccomandazione nel documento dovranno essere inseriti nel PT AVEN.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

V. Valutazione della richiesta di inserimento del principio attivo argatroban **APPROVATO**

Novastan® flacone da 2,5 ml (100 mg/ml) - Classe H OSPL; B01AE03

Richiesta inviata da:

- Dr. Marco Marietta – U.O. Ematologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena;
- Dr. Mauro Silingardi – U.O. Medicina I dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia.

Impiego proposto: Piastrinopenia da eparina (HIT) di tipo II.

La richiesta è stata inviata alla CPF di Modena nel dicembre 2008; nella seduta del 27 gennaio 2009, dopo aver valutato le evidenze disponibili, ha deciso di inoltrare la richiesta di inserimento di argatroban alla CRF in quanto non presente nel PTR.

Note dalla Segreteria Scientifica:

La CRF, nella seduta del 24 settembre us, ha deciso di inserire in PTR il principio attivo argatroban pubblicando il documento che la CPF di Modena aveva inviato per richiederne l'inserimento.

Argatroban, un derivato sintetico della L-arginina, è un inibitore diretto della trombina che agisce bloccando il sito catalitico della trombina solubile e di quella legata al coagulo.¹

In commercio è presente in flaconi per infusione endovenosa ed è indicato per l'anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale (unica indicazione terapeutica autorizzata). La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia.¹

Posologia: nel paziente adulto senza compromissione epatica deve essere somministrato per infusione endovenosa continua ad una dose iniziale di 2 mcg /kg/min. Prima della somministrazione è necessario interrompere la terapia con eparina e determinare il valore iniziale di aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata). Per i pazienti con compromissione epatica di grado moderato (Child Pugh Classe B), si raccomanda un dosaggio iniziale di 0,5 mcg/kg/min, controllando strettamente l'aPTT e adattando la dose secondo le condizioni cliniche.¹

L'uso di argatroban è controindicato nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa.¹

Procedura di mutuo riconoscimento, prima commercializzazione in Italia: 09/06/2008.

Il prezzo al pubblico di 1 fiala da 2,5 ml (100 mg/ml) è di 357,49 €. Il costo del trattamento dipende dalla durata della terapia: il costo di un giorno di terapia per un paziente di 80 kg di peso è di circa 329 €.

L'altro principio attivo che in Italia ha la stessa indicazione di argatroban è la lepirudina (già presente in PT AVEN), registrata come anticoagulante in pazienti adulti con HIT di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale. Anche in questo caso la diagnosi deve essere confermata da positività al test HIPAA o da un test equivalente. Lepirudina è controindicata nei pazienti con insufficienza renale grave.^{2,3}

La trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) è una complicanza relativamente rara, ma potenzialmente grave, della sempre più diffusa terapia eparinica.

Vi sono 2 forme di HIT:

- di tipo I è la più comune ed è causata da una aggregazione piastrinica indotta da eparina non frazionata (UFH). Di solito si verifica precocemente (da 1 a 5 giorni dopo l'inizio della terapia) e di norma è transitoria e benigna;
- di tipo II è causata dalla formazione di IgG o IgM dirette contro sia l'eparina che il quarto fattore piastrinico (PF₄). Di conseguenza si verifica una attivazione piastrinica che può comportare sia trombocitopenia che trombosì. Solitamente, la HIT II insorge da 5 a 12 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina non frazionata o anche prima se il paziente aveva già sviluppato anticorpi in occasione di una precedente esposizione ad eparina. La diagnosi di trombocitopenia indotta da eparina deve essere confermata da un test di attivazione piastrinica dipendente da eparina o un test per anticorpi che reagiscano con i complessi eparina/PF₄. Complessivamente, l'incidenza di HIT II è circa del 0,3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata ma è decisamente inferiore nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare.⁴

Analisi delle evidenze disponibili:

I dati disponibili si riferiscono a due studi non randomizzati^{5,6} in aperto e con controlli storici (pazienti con diagnosi di HIT II) che hanno valutato l'efficacia di argatroban nella riduzione di un esito composito costituito da morte per tutte le cause, amputazione e nuovi episodi di trombosì; questi studi registrativi sono stati eseguiti senza controllo parallelo in quanto inizialmente non esisteva un'alternativa terapeutica approvata da impiegare

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

come controllo attivo e l'uso del placebo non era considerato etico a causa dell'alto rischio di amputazione d'arto e morte stimato nei pazienti con HIT II e complicanze trombotiche. Le caratteristiche principali dei due studi vengono riassunte di seguito.

Referenza	Studio ARG-911 ⁵				
Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o con HIT associata a sindrome trombotica (HITTS)	argatroban 2 mcg/kg al minuto ev aggiustato (fino a 10 mcg/kg al minuto per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto la valore al baseline; tempo medio di trattamento: 6 giorni - pazienti con HIT: 160 - pazienti con HITTS: 144 follow-up: 30 gg	terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale) controlli storici (entro i 4 anni precedenti) - pazienti con HIT: 147 - pazienti con HITTS: 46 trattati con la follow-up: 37 gg	1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni dal baseline 2°: - morte per tutte le cause - amputazione per tutte le cause - nuova trombosi - raggiungimento di una adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 del valore al baseline) - risoluzione della trombocitopenia	i pazienti sono stati trattati con argatroban 2 mcg/kg al minuto ev (HIT) x 5,3 gg o 1,9 mcg/kg al minuto (HITTS) per 5,9 gg 1°: argatroban verso terapia standard riduzione stat signific in pazienti con HIT (25,6 vs 38,8%) e non stat signific in pazienti con HITTS (43,8 vs 56,5%) 2°: - morte per tutte le cause, nuova trombosi: riduzione non stat sign a favore di argatroban per HIT e HITTS - amputazione per tutte le cause: no differenza per HIT e dato peggiore (non stat signific) per HITTS - adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 del valore al baseline): 83% dei paz. con HIT e nel 94% dei paz. con HITTS, entro 4-5 ore - risoluzione della trombocitopenia: migliore con argatroban	effetti avversi più comuni: diarrea (11% dei pazienti con HIT) e dolore (9% dei pazienti con HITTS) effetti avversi correlati al trattamento più comuni: rash, emorragia e porpora (pazienti con HIT, 2% ciascuno) e tromboflebite (pazienti con HITTS, 2%)

Referenza	Studio ARG-915 ⁶				
Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT o HITTS) NB: in parte, la casistica comprende anche i pazienti dello studio ARG-911	argatroban 2 mcg/kg al minuto ev (fino a 10 mcg/kg min ⁻¹ per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto al baseline; tempo medio di trattamento: fino a risoluzione clinica o anticoagulazione con altri agenti o 14 giorni - pazienti con HIT: 189 - pazienti con HITTS: 229 follow-up: 30 gg	terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale) controlli storici - pazienti con HIT: 139 - pazienti con HITTS: 46 follow-up: 37 gg	1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni 2°: 1. morte per tutte le cause 2. amputazione per tutte le cause 3. nuova trombosi 4. morte per trombosi sono stati inoltre registrati: 1. episodi di sanguinamento 2. adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 verso baseline) 3. var concentrazione di piastrine al 3° giorno	i pazienti sono stati trattati con argatroban 1,7/kg al minuto ev (HIT) x 5,1 giorni o 1,9 mcg/kg al minuto (HITTS) per 7,1 giorni esito 1°: differenza stat signific solo per HIT (OR: 0,61, CI95%: 0,39-0,98) esiti 2°: differenza stat sign a favore di argatroban solo per - morte dovuta a trombosi in pazienti con HITTS - nuovi episodi di trombosi in pazienti con HIT o HITTS	episodi di sanguinamento: nessuna differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli per gli episodi maggiori e minori

I 2 studi (ARG-911⁵ e ARG-915⁶) sono stati condotti complessivamente su 568 pazienti adulti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) e (trombocitopenia indotta da eparina e sindrome trombotica (heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome, HITTS) effettuati negli Stati Uniti i cui risultati hanno portato all'immissione in commercio del farmaco anche in Europa.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, i dati di sicurezza ottenuti dagli studi sugli altri impieghi clinici sono in linea con quelli ottenuti nei pazienti con HIT di tipo II che derivano prevalentemente dai due studi illustrati precedentemente. Come è prevedibile, gli effetti avversi più frequenti sono costituiti dalle complicazioni emorragiche. Nelle sperimentazioni cliniche condotte su pazienti con HIT di tipo II trattati con argatroban, l'incidenza di emorragie maggiori era di 31/568 (5,5%) e delle emorragie minori era di 221/568 (38,9%). L'incidenza di emorragie maggiori era di quasi tre volte superiore nei pazienti in cui il livello di aPTT era

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

superiore di oltre tre volte quello iniziale rispetto ai pazienti nei quali il valore dell'aPTT rientrava nell'intervallo terapeutico. La dose di argatroban in pazienti con HIT di tipo II deve essere adattata al fine di raggiungere un livello target di aPTT pari a 1,5-3,0 volte quello iniziale con un eccesso non superiore a 100 secondi.^{1, 5, 6}

Discussione:

La CF AVEN prende atto che per argatroban sono disponibili solamente due studi non randomizzati^{5,6} in aperto e con controlli storici.

Dalla discussione emerge che:

- l'uso di argatroban deve essere destinato esclusivamente ai pazienti con HIT di tipo II confermata mediante il test HIPAA;
- il suo impiego può essere complementare a quello di lepirudina (unico principio attivo attualmente disponibile in PT AVEN con la medesima indicazione autorizzata) in quanto argatroban può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale ma non in quelli con insufficienza epatica e lepirudina può essere usato in pazienti con insufficienza epatica ma non in quelli con insufficienza renale.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili e delle considerazioni scaturite dalla discussione, la Commissione del Farmaco AVEN esprime parere favorevole all'inserimento nel Prontuario Terapeutico AVEN di argatroban limitatamente ai pazienti con HIT di tipo II confermata mediante il test HIPAA sottolineando che il suo impiego è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Bibliografia:

1. Novastan. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: un update. *Thromb J* 2005; 3: 4
3. Hirsh MD, et al. Parenteral anticoagulants. *Chest* 2008; 133:141S-159
4. Arepally G.M. et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *NEJM* 2006; 355:809-817
5. Lewis BE, et ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103:1838-43.
6. Lewis BE, et Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-56.

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

Sono stati pubblicati i seguenti documenti:

- l'aggiornamento della scheda relativa al principio attivo **Idromorfone** in occasione della commercializzazione della dose da 4 mg: sono state variate le conclusioni; è stato specificato che il *"farmaco di prima scelta nel trattamento dolore cronico da moderato a severo il farmaco di riferimento rimane la morfina orale. L'idromorfone orale a rilascio controllato può costituire una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti con dolore cronico severo in cui il trattamento con altri oppioidi maggiori si sia dimostrato inefficace o non tollerato tanto da impedire una buona compliance da parte del paziente"*;
- il documento relativo ai farmaci per il trattamento della **Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE)** e la relativa delibera della Giunta Regionale che saranno oggetto di un ulteriore approfondimento nel corso della prossima riunione della CF AVEN.

VI. Varie ed eventuali:

- **calendario riunioni CF AVEN primo semestre 2010:** viene approvato il calendario delle riunioni del primo semestre 2010 che si terranno a Reggio Emilia;
- **Registro Monitoraggio AIFA per la prescrizione di lapatinib:** la Segreteria Scientifica comunica di aver richiesto al CINECA alcune precisazioni in merito alla scheda di prescrizione AIFA on line per il principio attivo lapatinib, inserito nel PT AVEN nella riunione del 1 settembre us. La scheda infatti prevede che il medico specifichi se la paziente è già in trattamento con capecitabina e tale campo obbligatorio costituisce un criterio di eleggibilità alla terapia ovvero, in caso affermativo, lapatinib non può essere prescritto mediante la scheda on line.

Il CINECA, su nostra richiesta, ha infatti specificato che *"i pazienti che precedentemente hanno ricevuto capecitabina e che ora devono assumere lapatinib non vanno inseriti nel Registro di Monitoraggio AIFA - Oncologici, in quanto la scheda telematica di monitoraggio è una scheda con limitazione (basata sugli studi clinici registrativi riportati nella scheda tecnica del farmaco). Il trattamento è comunque in appropriatezza ma viene meno la rimborsabilità in regime SSN"*.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Nella decisione assunta dalla CF AVEN invece era stato specificato che lapatinib potesse essere impiegato *"nei pazienti con le stesse caratteristiche di quelli inclusi nello studio registrativo; l'unica eccezione sollevata riguarda l'eliminazione della condizione di aver assunto in precedenza un trattamento con capecitabina"*. La condizione portata all'attenzione è da considerare un'evenienza eccezionale; infatti, nella pratica clinica, nelle pazienti che non hanno risposto al trattamento con la sola capecitabina solitamente non sarà prescritta l'associazione in quanto non è prevedibile una risposta clinica positiva.

La riunione si chiude alle 18.00

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.