
Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Modena, 20 ottobre 2008

Alla c.a. Componenti della Commissione Provinciale del farmaco di Modena

Loro Sedi

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 della riunione della Commissione Provinciale del farmaco di Modena** di martedì 30 settembre 2008

Presenti (13/29): M. Marazzi, A. Bertolini, I. Bonacini, N. Carulli, G. Cioni, R. Di Lorenzo, R. Esposito, M. Grandi, G. Luppi, S. Maltoni, , G. Pinelli, R. Rossi, A. Tassi

Assenti giustificati (14/29): C. Andreoli, G. Benedetto, N. Borelli, M. De Rosa, L. Iughetti, G. Longo, N. Magrini, A.M. Marata, P. Nichelli, M. Pantaleoni, T. Pesi, L. Richeldi, S. Santachiara

Assenti non giustificati (2/29): E. Longinotti, S. Ricci,

La riunione, iniziata alle ore 15.30 si è tenuta presso l'Aula "Coppo" dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno:

1. **Approvazione del verbale del 02/09/2008.**

2. **Discussione delle osservazioni** inviate dal Prof. Rossi in merito alla bozza del verbale della riunione del 01/07/2008.

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

✓ **Aripiprazolo - PT RER** – Dip Salute mentale, AUSL di Modena

B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

1. Approvazione del verbale del 02/09/2008. Approvato

2. **Discussione delle osservazioni** inviate dal Prof. Rossi in merito alle considerazioni espresse dalla CPF di Modena relativamente alla sua **richiesta di utilizzo di sitaxsentan in tre pazienti** (vedi verbale della riunione del 01/07/2008).

Il Prof. Rossi aveva inviato alla CPF di Modena una richiesta di utilizzo di sitaxsentan in tre pazienti affetti da ipertensione polmonare in cura presso l'Unità Operativa di Cardiologia del Policlinico di Modena e già trattati con sildenafil.

La CPF aveva espresso parere non favorevole ma il Prof. Rossi ha chiesto di riesaminare la sua richiesta. La CPF ha pertanto proceduto a analizzare nuovamente la documentazione relativa ai casi clinici, le indicazioni autorizzate di sitaxsentan e la letteratura attualmente disponibile.

Casi clinici

- 1° caso clinico: paziente con ipertensione polmonare dovuta a malattia del connettivo, già in terapia con sildenafil (20 mg x 3/die) per intolleranza al bosentan (rialzo patologico delle transaminasi).
- 2° caso clinico: paziente con insufficienza respiratoria ipossiémica in OTLT, BPCO, lieve fibrosi polmonare, pregressa embolia polmonare, già in trattamento con sildenafil 20 mg x 3/die.
- 3° caso: paziente con ipertensione polmonare di tipo pre-capillare di grado severo associata a pregressa tromboembolia, già in trattamento con sildenafil 20 mg x 3/die.

Per tutti e tre i pazienti, il Prof. Rossi chiede di associare sitaxsentan a sildenafil.

Indicazioni terapeutiche autorizzate¹

Trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico.

È stata dimostrata l'efficacia nei pazienti che presentano ipertensione polmonare primaria e ipertensione polmonare associata a patologie del tessuto connettivo.

Evidenze disponibili

Una ricerca bibliografica eseguita sulla banca dati PubMed il 28/9/2008 utilizzando "sitaxsentan" sia come termine MeSH sia come termine libero ha reperito:

- utilizzando anche come limite "revisioni sistematiche": 6 revisioni sistematiche
- utilizzando anche come limite "randomized controlled trials": 8 RCT

Ad una analisi più approfondita, 2 delle 6 revisioni non sono risultate sistematiche mentre una è risultata aggiornata da una versione più recente; le tre rimanenti revisioni sistematiche²⁻⁴ vengono riassunte di seguito.

La revisione di Liu et al² ha analizzato gli studi che hanno confrontato gli antagonisti dei recettori per l'endotelina (bosentan e sitaxsentan) verso placebo o sildenafil. La revisione ha incluso 5 RCTs per un totale di 482 pazienti ed una durata di 12-16 settimane.

Tre studi hanno confrontato bosentan con placebo, uno bosentan verso sildenafil e uno sitaxsentan verso placebo. In un periodo di 12-16 settimane, gli antagonisti dei recettori dell'endotelina hanno migliorato la capacità di esercizio, lo score di Borg per la dispnea, alcuni parametri di misurazione delle capacità emodinamiche cardiopolmonari (pressione arteriosa polmonare, resistenza vascolare polmonare e indice cardiaco) in pazienti sintomatici affetti prevalentemente da ipertensione polmonare idiopatica.

L'effetto degli antagonisti dei recettori dell'endotelina sulla mortalità non è risultato significativo, mentre l'effetto avverso più severo, ovvero l'epatossicità, non è risultato comune.

Le conclusioni degli autori sono state che anche se gli antagonisti dei recettori dell'endotelina aggiunti alla terapia convenzionale per 12-16 settimane si sono dimostrati efficaci nel migliorare la capacità di esercizio, lo score di Borg per la dispnea, alcuni parametri di misurazione delle capacità emodinamiche cardiopolmonari specialmente in pazienti sintomatici affetti da ipertensione polmonare idiopatica, non è stato evidenziato nessun effetto sulla mortalità. Gli autori evidenziano inoltre che dovrebbero essere eseguiti studi che indagano sulla mortalità e che abbiano una durata maggiore.

La revisione di Torres³ ha incluso quegli RCT che avevano testato l'efficacia di farmaci orali (sitaxsentan, bosentan -da solo o associato-, ambrisentan, sildenafil) nell'ipertensione arteriosa polmonare.

Tutti i farmaci considerati si sono dimostrati efficaci nel migliorare la performance fisica misurata mediante il test della distanza percorsa in 6 minuti (6-min walk distance -6MWD- test). Tuttavia l'autore lamenta il fatto che altri parametri clinici rilevanti (quali il peggioramento clinico e la classe funzionale OMS) non risultino migliorati.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

L'ultima revisione reperita⁴ ha incluso solo RCT che hanno coinvolto pazienti con ipertensione polmonare arteriosa associata a malattia del connettivo e che hanno confrontato l'efficacia di bosentan, sildenafil o sitaxsentan verso placebo rispetto alla capacità di esercizio misurata con il 6-min walk distance -6MWD-test.

La revisione ha incluso 10 studi, per un totale di 613 pazienti, di cui 258 con malattia del connettivo (186 trattati con farmaco attivo e 72 con placebo).

La revisione ha evidenziato come non vi sia una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo nel 6MWD-test per il sottogruppo affetto da malattia del connettivo mentre si è osservato un effetto statisticamente significativo per la popolazione totale dei pazienti.

Sono stati inoltre reperiti 2 RCTs non inclusi nelle revisioni sistematiche.^{5,6}

Il primo⁵ ha incluso 245 pazienti in classe funzionale OMS II, III, IV, di età compresa tra i 12 e i 78 anni (età media 54), con ipertensione polmonare primitiva sintomatica di tipo idiopatico (59% dei pazienti) o associata a malattia del connettivo (30%) o a difetti cardiaci congeniti (11%). Criteri di inclusione erano una pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg a riposo, pulmonary capillary wedge pressure or left ventricular end diastolic pressure ≤ 15 mm Hg, pulmonary vascular resistance ≥ 3 Wood units e un valore di 6MW distance al baseline compresa tra 150 m e 450 m.

Erano invece esclusi pazienti con disfunzioni epatiche, precedente fallimento terapeutico con bosentan dovuto a mancanza di efficacia o effetti avversi, ecc.

I pazienti sono stati randomizzati a sitaxsentan 50 mg/die (62 pz) o sitaxsentan 100 mg/die (61 pz) verso placebo (62 pz) (lo studio è stato dimensionato per il confronto sitaxsentan 100 mg/die vs placebo). Era inoltre presente un braccio open label bosentan 125 mg x 2/die (60pz). Esito primario dello studio è stato il confronto tra distanza percorsa durante il 6MW test al baseline e a 18 settimane. E' stata valutata anche la sicurezza.

I risultati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nel confronto tra sitaxsentan 100 mg verso placebo (31,4 mm di differenza nel 6MWD test) e tra placebo e sitaxsentan 50 mg o bosentan (rispettivamente 24,2 m e 29,5 m).

Per quel che riguarda la sicurezza, alterazioni degli enzimi epatici si sono verificate nel 6% dei pazienti trattati con placebo, nel 5%, 3% e 11% di quelli trattati rispettivamente con sitaxsentan 50 e 100 mg e con bosentan. Uno dei pazienti trattati con placebo, uno di quelli trattati con sitaxsentan (entrambi i dosaggi) e 2 di quelli trattati con bosentan hanno interrotto il trattamento a causa di un innalzamento degli enzimi epatici.

Effetti avversi seri correlati all'innalzamento enzimi epatici si sono verificati in un caso con sitaxsentan 100 mg ed in un altro con bosentan.

L'ultimo studio preso in considerazione⁶ è un piccolo RCT multicentrico, in doppio cieco, di tipo esplorativo, non dimensionato. Ha coinvolto 48 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (idiopatica - 46%- , associata a malattia del connettivo -31%- o a anomalie cardiache congenite -23%-) che avevano interrotto la terapia con bosentan (per mancata efficacia - questi pazienti hanno costituito il gruppo dell'efficacia - o per problemi di sicurezza - questi pazienti hanno costituito il gruppo della sicurezza -).

Entrambi i gruppi (efficacia e sicurezza) sono stati trattati con sitaxsentan 50 mg/die (20 pz nel gruppo efficacia, 4 nel gruppo sicurezza) o sitaxsentan 100 mg (15 pz nel gruppo efficacia e 9 nel gruppo sicurezza) per una durata di 12 settimane.

L'esito primario dello studio era costituito dalla percentuale di pazienti migliorati, invariati e peggiorati a 12 settimane rispetto al baseline (valutata sul gruppo dell'efficacia, 35 pz) per quel che riguardava il 6MWD test, classe funzionale OMS e Borg score.

I risultati evidenziano come vi sia stato una percentuale di pazienti migliorati rispetto al baseline maggiore nel gruppo sitaxsentan 100 mg/die rispetto al gruppo trattato con sitaxsentan 50 mg/die (pazienti migliorati nel 6MWD test: 33%, nell'indice di dispnea di Borg: 27%, nella classe funzionale OMS: 7%) anche se, per la grande maggioranza dei pazienti, tutti gli indici o rimangono invariati o peggiorano.

Infine, l'ultimo aggiornamento della Linea-guida dell'American College of Chest Physicians⁷ per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare tratta brevemente l'utilizzo di sitaxsentan e non lo include nelle raccomandazioni di terapia in quanto non attualmente commercializzato negli Stati Uniti d'America. Inoltre si sottolinea che i farmaci riportati nell'algoritmo terapeutico della Linea-guida sono stati studiati solo nelle forme di ipertensione idiopatica e associata a malattia del connettivo (e che quindi l'estrapolazione ad altre forme di ipertensione arteriosa polmonare deve essere fatta con cautela) e che l'associazione tra antagonisti dei recettori dell'endotelina (bosentan e sitaxsentan), inibitori della fosfodiesterasi e prostanoidi è da considerarsi sperimentale in quando gli studi in associazione sono ancora in corso.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Pertanto, sulla base del riesame della documentazione clinica dei tre casi presentati dal Prof. Rossi e dell'analisi della letteratura ad oggi disponibile, la CPF di Modena APPROVA l'utilizzo di sitaxsentan **SOLO IN UNO DEI TRE PAZIENTI** ovvero in quello affetto da ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del connettivo.

Riferimenti bibliografici

1. scheda tecnica, Fonte: Farmadati, aggiornamento 27/10/2008
2. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004434
3. Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract. 2007;61:1756-65
4. Avouac J et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2008;67:808-14
5. Barst et al J Am Coll Cardiol 2006, STRIDE-2
6. Benza et al J Heart Lung Transplant 2007, STRIDE-6
7. Badesch et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Hypertension: Updated ACCP Medical Therapy for Pulmonary Arterial. Chest 2007;131:1917-1928

A. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

1. **Aripiprazolo** (ABILIFY[®], N02AX12; Otsuka Pharm.) **PT RER**
Richiesta inviata da dott. G.Neri, Dipartimento di Salute Mentale, Ospedale di Sassuolo, Azienda USL di Modena (PG 58108 del 21/07/2008). **NON APPROVATO**

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

[...]in relazione a quanto deciso da codesta commissione nella riunione del 29/01/08 di sospendere il parere riguardo l'inserimento nel PTP di aripiprazolo, data la necessità di precisare e ridefinire le modalità di distribuzione degli antipsicotici, comprendendo anche la possibilità della Distribuzione Per Conto, come concordato con il Servizio Farmaceutico, si chiede alla Commissione di esprimere parere sull'inserimento di aripiprazolo nel PTP.

La richiesta di inserimento, da parte della dr.ssa Di Lorenzo, valutata nella seduta del 29 gennaio u.s. era stata sospesa [...] in attesa delle decisioni che verranno prese insieme ai Direttori Sanitari relativamente al recepimento o meno nel Prontuario Provinciale del PHT (contenente quei principi attivi che al momento attuale sono erogati sul territorio mediante distribuzione diretta attraverso i Presidi Ospedalieri o mediante distribuzione per conto attraverso le farmacie territoriali convenzionate).

Nuova Indicazione autorizzata da AIFA (G.U. n.184 del 07/08/2008): 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.

La richiesta di inserimento di aripiprazolo era stata già discussa dalla CPF di Modena il 29/01/2008 con le seguenti conclusioni:

"La CPF propone di **SOSPENDERE** la valutazione in attesa delle decisioni che verranno prese insieme ai Direttori Sanitari relativamente al recepimento o meno nel Prontuario Provinciale del PHT (contenente quei principi attivi che al momento attuale sono erogati sul territorio mediante distribuzione diretta attraverso i Presidi Ospedalieri o mediante distribuzione per conto attraverso le farmacie territoriali convenzionate)."

Dopo un confronto con la Direzione Sanitaria che conferma che anche per i farmaci potenzialmente soggetti ad erogazione diretta da parte delle strutture sanitarie aziendali la CPF deve applicare i criteri di valutazione dichiarati nel regolamento, la CPF di Modena, ritenendo che le evidenze attualmente disponibili non dimostrino una maggiore efficacia o un qualche vantaggio clinico di aripiprazolo nei confronti dei farmaci già presenti in PTP, **NON APPROVA** l'inserimento di aripiprazolo nel PTP di Modena.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

B. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

Richiesta di acquisto di **exenatide** (BYETTA®)

Richiesta inviata da dott. D. Bonucchi, Nefrologia, Azienda Osp-Universitaria di Modena, (PG ____ del ____), per l'acquisto di **exenatide** per un paziente trapiantato di pancreas. **PARERE FAVOREVOLE** (rilasciato dalla Segreteria Scientifica con procedura a carattere d'urgenza il 19/09/2008)

Indicazione registrata: trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfonilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

Cordiali saluti,

prof. Nicola Carulli – Presidente
dr.ssa Isabella Bonacini e Susanna Maltoni – Segreteria Scientifica