

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 13 dicembre 2010

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

OGGETTO: Verbale riunione 30/11/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Roberto Esposito, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Nilla Viani.

Assenti: Marilena Castellana, Silvia Chiesa, Mauro De Rosa, Sergio Maccari, Nicola Magrini, Enrico Montanari, Saverio Santachiara.

Sono presenti Silvia Borghesi, Roberta Giroidini, Federica Gradellini, Susanna Maltoni e Anna Zuccheri in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 30 Novembre 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 26 ottobre 2010

II. Presentazione della sezione dedicata alla Commissione ed al Prontuario Terapeutico AVEN nel nuovo sito web AVEN (www.aven-rer.it)

III. Valutazione delle richieste di inserimento in PT AVEN di:

- mesalazina R.P.
- raltegravir – allargamento indicazione registrata
- sevelamer carbonato

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

V. Varie ed eventuali

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

I. Approvazione del verbale della riunione del 26 ottobre 2010

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Presentazione della sezione dedicata alla Commissione ed al Prontuario Terapeutico AVEN nel nuovo sito web AVEN (www.aven-rer.it)

La Dr.ssa Marata illustra il percorso che ha portato alla stesura del Prontuario Terapeutico Unico dell'Area Vasta Emilia Nord (PT AVEN). Il PT AVEN è disponibile da ottobre 2010 sul sito di AVEN (www.aven-rer.it), raggiungibile sia attraverso Internet che attraverso le Intranet delle singole Aziende. Il PT AVEN è pubblicato come file pdf e viene aggiornato dopo ogni seduta della CF AVEN a cura della Segreteria Scientifica sulla base delle decisioni assunte dalla CF AVEN. L'elenco dei farmaci valutati viene aggiornato contestualmente ed è pubblicato nella sezione dedicata ad AVEN sul sito del CeVEAS (www.ceveas.it). Tale sezione sarà in futuro disponibile sul sito di AVEN. Viene segnalato da alcuni componenti della CF che attualmente non è possibile "linkare" le valutazioni per singolo farmaco partendo dal pdf del Prontuario, mentre sarebbe molto comodo se questa opportunità fosse resa disponibile. Viene fatto presente che era già stata fatta una richiesta in questo senso, ma il pdf non è uno strumento che permetta di attivare questo tipo di opzione. Una alternativa possibile è quella di rendere disponibile il PT AVEN in versione html che permette, oltretutto, la navigazione ipertestuale. Viene proposto di sviluppare questa opzione per il futuro.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

III. Valutazione delle richieste di inserimento in PT AVEN di:

- mesalazina R.P. **NON APPROVATO**

Mesavancol[®] 60 e 120 compresse gastroresistenti a rilascio prolungato da 1.200 mg; Classe A, RR; A07EC02

E' pervenuta una richiesta di valutazione unica in giugno 2010 da parte di:

- Dr. Giovanni Fornaciari – Medicina III e Gastroenterologia ASMN RE
- Dr.ssa Rita Conigliaro –Gastroenterologia e Endoscopia digestiva NOCSAE MO
- Dr. Fabio Fornari – Ospedale Civile PC
- Prof. Angelo Franzè – Azienda Ospedaliero-universitaria PR

L'indicazione proposta coincide con quella registrata ovvero "induzione della remissione clinica ed endoscopica nei pazienti con colite ulcerosa da lieve a moderata e mantenimento della remissione". La motivazione alla base della richiesta può essere così sintetizzata: la scarsa adesione alla terapia rappresenta uno dei principali problemi nel trattamento della colite ulcerosa ed è causa di insuccesso del trattamento. La formulazione MMX di mesalazina, permette con la monosomministrazione orale giornaliera, di raggiungere e mantenere concentrazioni elevate del principio attivo in tutto il colon a fronte di un assorbimento sistemico trascurabile, con riduzione del rischio di eventi avversi e un miglioramento della compliance del paziente.

Inoltre, il rilascio del principio attivo e la sua permanenza prolungata anche nelle regioni distali del colon, che sono sempre interessate dalla malattia permette di ridurre l'utilizzo delle forme rettali in fase acuta, che risultano poco gradite ai pazienti.

Secondo i clinici richiedenti attualmente non è possibile stimare il numero di pazienti da trattare per anno; la collocazione proposta del farmaco è:

- nel trattamento delle forme distali di colite ulcerosa, in cui i pazienti sono poco propensi a proseguire/non tollerano la terapia topica
- per garantire una adeguata posologia di mesalazina con una monosomministrazione giornaliera

Note della Segreteria Scientifica:

Mesavancol[®] è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia da gennaio 2010.

Il farmaco è registrato per il trattamento della colite ulcerosa lieve-moderata (induzione della remissione clinica ed endoscopica e mantenimento della remissione) nei pazienti adulti (età > 18 anni). La posologia raccomandata nell'**induzione della remissione** è di 2,4-4,8 g (2-4 compresse) in un'unica somministrazione giornaliera. Per il **mantenimento della remissione**, la posologia è di 2,4 g (2 compresse) in un'unica somministrazione giornaliera.

La formulazione MMX (Multi Matrix System) di mesalazina è un sistema brevettato di rilascio modificato costituito da:

- un **rivestimento esterno gastro-resistente**, che ritarda la degradazione della compressa fino a che questa non raggiunge un tratto di intestino ad un pH ≥ 7 , ossia l'ileo terminale;
- una **matrice idrofila** e una **matrice lipofila** che incorporano il principio attivo.

Una volta dissolto il rivestimento gastro-resistente, i fluidi intestinali interagiscono con la matrice idrofila provocando la formazione di un gel viscoso che rallenta il rilascio del principio attivo. Durante la progressione della compressa lungo il colon frammenti di gel si distaccano e rilasciano mesalazina.

La matrice lipofila, dispersa all'interno della matrice idrofila, crea un ambiente idrofobico che rallenta la penetrazione dei fluidi acquosi intestinali nel nucleo della compressa: viene così ridotta la velocità di dissoluzione del principio attivo e prolungata l'attività terapeutica.¹

In PTR per il principio attivo mesalazina sono inserite sia le forme orali che per somministrazione rettale.

Nel PT AVEN la **mesalazina orale** è presente come:

- compresse gastroresistenti a rilascio modificato non divisibili
- compresse a rilascio modificato divisibili

inoltre, sono presenti le formulazioni rettali (supposte, gel, sospensione e schiuma).

Sia in PTR che in PT AVEN è presente la sulfasalazina (profarmaco) per somministrazione orale.

Rispetto alle altre formulazioni orali di mesalazina che trovano indicazione sia nel trattamento della colite ulcerosa (induzione della remissione e mantenimento) che del morbo di Crohn, la Mesalazina MMX trova indicazione unicamente nel trattamento della colite ulcerosa.

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

Le tabelle illustrano la posologia e i costi del trattamento (induzione) con le formulazioni disponibili in PT AVEN di mesalazina rispetto alla formulazione MMX. Per la mesalazina compresse gastroresistenti è attualmente disponibile il generico che ha portato ad una significativa riduzione del prezzo:

Specialità	Posologia (media nella fase attiva)	Costo/die senza iva da gara AVEN
Asalex 400 mg 60 cpr gastrop e RM 800 mg 60 cpr gastrop e RM	2,4 g a 4 g die (2 o 3 cp die)	0,00003- 0,0001€
Asacol 4g schiuma rettale clismi	4 g die	0,00001€
Pentasa 500 mg 50 cpr RM	3-4 g die	1,39 - 1,85€
Claversal 500 mg 50 cpr rivestite	1,5 g a 4 g die	Non è a gara Prezzo al pubblico: 1,22 - 3,25€

Specialità	Posologia	Costo/die
Mesavancol 1200 mg compresse gastroresistenti, a rilascio prolungato 60 cpr (53,49€) o 120 cpr (106,98€) senza iva	Per indurre la remissione: da 2,4 a 4,8 g (da due a quattro compresse) da assumere una volta al di Per il mantenimento della remissione: 2,4 g (due compresse) da assumere una volta al giorno.	costo/die induzione: 1,78- 3,57€ costo/die mantenim: 1,78€

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata non ha reperito articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci. Quella effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane Library ha individuato 26 articoli.^a

Studi nella colite ulcerosa in fase acuta.

Un RCT in doppio cieco, doppio placebo, ha valutato l'efficacia di mesalazina MMX (1,2 g + clistere placebo x 3/die) rispetto ai clismi di mesalazina (un clistere da 4 g + compressa placebo x 3/die) in 79 pazienti con colite ulcerosa del colon sinistro.² L'esito primario era rappresentato dalla remissione clinica [clinical activity index (CAI) ≤ 4 ; si tratta di un indice composito che tiene conto di variabili cliniche legate alla patologia (es. numero di evacuazioni, presenza di sangue nelle feci, dolore addominale e della valutazione globale espressa dai valutatori dell'attività di malattia)] a 8 settimane; gli esiti secondari erano rappresentati dalla remissione endoscopica e istologica. I pazienti sono stati valutati a 4 e 8 settimane. A 4 settimane la remissione clinica era stata raggiunta in 23/40 (57,5%) pazienti nel gruppo 5-ASA-MMX e da 26/39 (68,4%) pazienti nel gruppo 5-ASA clistere.

A 8 settimane (**esito primario**) l'esito era stato raggiunto in 24/40 (60%; 95% CI 44,8-75,2) pazienti nel gruppo 5-ASA-MMX e in 19/38 (50%; 95% CI 34,1-65,9) pazienti nel gruppo 5-ASA clistere; tale risultato è statisticamente significativo.

La remissione endoscopica è stata raggiunta nel 45% dei pazienti trattati con 5-ASA-MMX (95% CI 29,6-60,4) e nel 36,8% dei pazienti trattati con 5-ASA clistere (95% CI 21,5-52,1). Nove pazienti complessivamente hanno ottenuto la remissione istologica: 6 trattati con 5-ASA-MMX e 3 con 5-ASA clistere.

Al termine delle 8 settimane, 5 pazienti nel gruppo 5-ASA-MMX e 7 nel gruppo che ha utilizzato il clisma avevano interrotto il trattamento. La compliance è stata complessivamente maggiore con la terapia orale rispetto a quella topica (97% vs 87,5%) ed è risultata, inoltre, più elevata nei pazienti in remissione rispetto a quelli con malattia attiva (96,6% vs 92,9%).

Un RCT di fase II, in doppio cieco, di dose ranging, durato 8 settimane, ha valutato l'efficacia relativa di **3 dosaggi** di 5-ASA-MMX (1,2, 2,4 e 4,8 g/die) in 38 pazienti con colite ulcerosa attiva di grado lieve-moderato.³ La misura di esito primario era rappresentata dalla percentuale di pazienti in remissione [che raggiungevano un disease activity index (DAI) ≤ 1] a 8 settimane. Esiti secondari erano rappresentati dalla variazione del punteggio DAI, dell'aspetto della mucosa alla sigmoidoscopia e istologico alla ottava settimana, rispetto al baseline. Inoltre, sono stati valutati: i sintomi alle settimane 2, 4 e 8.

Il tasso di remissione a 8 settimane è stato pari a 0/13 pazienti nel gruppo trattato con 1,2 g/die di 5-ASA-MMX; 18,2% (2/14 pazienti) con 2,4 g/die e 30,8% (6/11 pazienti) con 4,8 g/die, una differenza non significativa dal punto di vista statistico per la scarsa numerosità del campione. La risposta al trattamento in

^a stringhe utilizzate: MMX[All Fields] AND ("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields])

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

termini di miglioramento del punteggio DAI è stata maggiore con i dosaggi più elevati, rispetto a 1,2 g/die di 5-ASA-MMX. Il numero di evacuazioni si è ridotto allo stesso modo con i 3 dosaggi, mentre il sanguinamento rettale si è ridotto con i dosaggi più elevati e non ha subito alcuna variazione nel gruppo trattato con 1,2 g/die. Il miglioramento endoscopico e istologico è stato maggiore con il dosaggio di 4,8 g/die rispetto ai dosaggi inferiori; la significatività statistica non era riportata.

Un RCT in doppio cieco, controllato vs placebo, durato 8 settimane, ha valutato l'efficacia di 5-ASA-MMX, 2,4 g/die in **2 somministrazioni** o 4,8 g/die in **monosomministrazione**, in 280 pazienti con colite ulcerosa lieve-moderata attiva.⁴ L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in remissione clinica ed endoscopica (UC-DAI modificato ≤ 1 , con un punteggio relativo al sanguinamento e alla frequenza delle defecazioni = 0 e la riduzione di almeno 1 punto del punteggio relativo all'aspetto endoscopico rispetto al baseline) all'ottava settimana. Gli esiti secondari erano rappresentati dalla differenza tra i 2 schemi posologici di 5-ASA MMX relativamente a:

- tasso di remissione (clinica + endoscopica) a 8 settimane;
- tasso di miglioramento clinico a 8 settimane;
- tasso di remissione clinica a 8 settimane;
- variazione del punteggio UC-DAI modificato alla settimana 8 rispetto al baseline;
- variazione dei sintomi e dell'aspetto endoscopico della mucosa.

Entrambe le posologie di 5-ASA MMX si sono dimostrate significativamente più efficaci del placebo nell'indurre la remissione clinica ed endoscopica a 8 settimane: 34,1% dei pazienti trattati con 2,4 g/die in 2 somministrazioni vs 29,2% dei pazienti trattati con 4,8 g/die in monosomministrazione vs 12,9% con placebo; la differenza tra le 2 posologie non è risultata statisticamente significativa.

Anche per quanto riguarda gli esiti secondari le 2 posologie di 5-ASA MMX si sono dimostrate superiori a placebo. La frequenza di fallimenti terapeutici a 8 settimane è stata inferiore rispetto al placebo con entrambe le posologie (OR 0,34 95% CI 0,18-0,63 con 2,4 g/die in 2 somministrazioni e OR 0,28 95% CI 0,15-0,53 con 4,8 g/die in monosomministrazione; $p < 0,001$ per entrambi i confronti).

Un RCT multicentrico di fase III, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di 2 dosi di Mesalazina MMX (2,4gr/die e 4,8 gr/die) in monosomministrazione giornaliera, in 343 pazienti affetti da colite ulcerosa in fase attiva di grado lieve-moderato (score 4-10 DAI) di nuova diagnosi o relapsing.⁵ Lo studio, analogamente ai precedenti, è durato 8 settimane. Alla ditta produttrice è stato richiesto di aggiungere un braccio di riferimento trattato con mesalazina (orale a rilascio prolungato (2,4 g/die di mesalazina in 3 somministrazioni). L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in remissione clinica ed endoscopica (UC-DAI modificato ≤ 1 e punteggio relativo al sanguinamento rettale e alla frequenza delle defecazioni = 0, no friabilità della mucosa e riduzione ≥ 1 punto del punteggio endoscopico rispetto al baseline).

Gli esiti secondari erano rappresentati dalla differenza rispetto a placebo e a mesalazina a rilascio prolungato relativamente a:

- quota di pazienti con remissione clinica stabile
- quota di pazienti con miglioramento clinico stabile
- quota di pazienti con miglioramento endoscopico
- fallimenti terapeutici

Sono stati valutati anche sicurezza e tollerabilità

Tutti i trattamenti attivi sono risultati ben tollerati.

Una percentuale significativamente più elevata di pazienti ha ottenuto la remissione clinica ed endoscopica dopo 8 settimane di trattamento con mesalazina MMX rispetto a placebo: 40,5% con il dosaggio di 2,4 g/die e 41,2% con il dosaggio di 4,8 g/die vs 22,1% con placebo. Il tasso di remissione clinica ed endoscopica con mesalazina a rilascio prolungato non è risultato, invece, significativamente diverso rispetto al placebo: 32,6% vs 22,1%.

La frequenza di insuccessi terapeutici è stata significativamente inferiore in tutti i bracci di trattamento attivo rispetto a placebo (21,4% con 5-ASA MMX 2,4 g/die, 20% con 5-ASA MMX 4,8 g/die e 27,9% con 5-ASA a rilascio prolungato vs 47,7% con placebo).

La percentuale di pazienti con miglioramento clinico stabile è risultata significativamente più elevata in tutti i bracci di trattamento attivo rispetto a placebo (60,7% con 5-ASA MMX 2,4 g/die, 64,7% con 5-ASA MMX 4,8 g/die e 55,8% con 5-ASA a rilascio prolungato vs 39,5% con placebo), così come è risultata significativamente maggiore la percentuale di pazienti che ha ottenuto la remissione endoscopica (69%, 77,6% e 61,6%, rispettivamente, vs 46,5% con placebo).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Studi nel mantenimento della remissione.

Uno studio di estensione in aperto degli ultimi 2 studi descritti sopra (parent studies), è consistito di 2 parti: **una prima, durata 8 settimane** in cui ha valutato gli effetti del trattamento con dosi pari a 2,4 g x2/die di 5-ASA MMX in pazienti con colite ulcerosa acuta lieve-moderata che non avevano raggiunto la remissione clinica ed endoscopica nei 2 studi precedenti e **una seconda parte durata 52 settimane** in cui ha valutato efficacia e sicurezza di 5-ASA MMX al dosaggio di 2,4 gr/die, somministrato una o due volte al giorno, nel mantenimento della remissione.^{6,7}

Nella **prima parte dello studio** sono stati arruolati i 312 pazienti che nei 2 studi precedenti non avevano raggiunto la remissione clinica ed endoscopica durante il trattamento con placebo, mesalazina MMX 2,4 e 4,8 g al giorno o mesalazina a rilascio prolungato 2,4 g/die. Complessivamente, il 59,5% dei 304 pazienti valutati per l'efficacia ha ottenuto la remissione alla settimana 8. Il tasso di remissione è stato simile, indipendentemente dal trattamento ricevuto in precedenza. La compliance, misurata in termini di numero di compresse assunte, è risultata elevata: il 95,5% dei pazienti ha assunto almeno l'80% delle compresse prescritte.

Nella **seconda parte dello studio** sono stati arruolati i 439 pazienti con colite ulcerosa in remissione al termine dei 2 parent studies o delle ulteriori 8 settimane di trattamento che hanno costituito la prima parte di questo studio. Gli esiti primari valutati erano rappresentati da sicurezza e tollerabilità dei 2 regimi posologici; gli esiti secondari erano rappresentati dalla percentuale di pazienti in remissione clinica ed endoscopica a 12 mesi e dalla compliance, valutata in termini di numero di compresse assunte.

A 12 mesi il 64,4% dei pazienti trattati con 2,4 gr/die di 5-ASA MMX e il 68,5% dei pazienti trattati con 2,4 g x2/die erano ancora in remissione clinica ed endoscopica, una differenza non significativa dal punto di vista statistico. A 12 mesi l'88,9% dei pazienti trattati con la monosomministrazione giornaliera e il 93,2% dei pazienti trattati con 2 somministrazioni/die non aveva avuto ricadute.

La compliance è stata sovrapponibile con i 2 dosaggi: complessivamente il 96,3% dei pazienti ha assunto almeno l'80% delle compresse prescritte.

Complessivamente il 37,9% circa dei pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi, principalmente a carico del tratto gastrointestinale, senza differenze tra le 2 posologie. Gli eventi avversi sono risultati gravi in 18 pazienti, 9 per ciascun braccio di trattamento, e hanno indotto a sospendere il trattamento il 4,9% dei pazienti trattati con la monosomministrazione giornaliera e il 4,3% dei pazienti trattati con 2 somministrazioni/die.

Un RCT multicentrico (47 centri tra Italia, Polonia e Ucraina), in doppio cieco, doppio placebo, della durata di 12 mesi, ha valutato l'efficacia e sicurezza della terapia di mantenimento con 5-ASA MMX, 2,4 g/die in monosomministrazione, rispetto a 5-ASA a rilascio prolungato 2,4 g/die in 2 somministrazioni, in 331 pazienti con colite ulcerosa del colon sinistro.⁸ le misure primarie di esito erano rappresentate dalla percentuale di pazienti in remissione clinica a 12 mesi e dalla percentuale di pazienti in remissione clinica ed endoscopica a 12 mesi. Gli esiti secondari erano il tempo alla recidiva, la sicurezza e la tollerabilità della terapia di mantenimento.

A 12 mesi i 2 trattamenti si sono dimostrati di analoga efficacia in termini sia di remissione clinica (68% dei pazienti con 5-ASA MMX vs 65,9% dei pazienti con 5-ASA a rilascio prolungato, ns) che di remissione clinica ed endoscopica (60,9% dei pazienti con 5-ASA MMX e 61,7% dei pazienti con 5-ASA a rilascio prolungato, ns). Dall'analisi del diario dei pazienti è risultato che a 12 mesi il 62,2% dei pazienti trattati con 5-ASA MMX e il 51,5% dei pazienti trattati con 5-ASA a rilascio prolungato non aveva avuto alcun aumento né nella frequenza delle evacuazioni né del sanguinamento rettale; la differenza tra i 2 trattamenti era ai limiti della significatività statistica. Valutando la remissione in termini clinici e di esito riportato dai pazienti nel proprio diario, sembra emergere una differenza di efficacia a favore della formulazione MMX solo per i pazienti arruolati in Italia, mentre tale differenza non è risultata significativa per i pazienti arruolati negli altri paesi.

La compliance è stata elevata: l'88,5% dei pazienti trattati con 5-ASA MMX e il 94,1% dei pazienti trattati con 5-ASA a rilascio prolungato ha assunto almeno l'80% delle compresse prescritte (differenza ns).

La differenza nel tempo di relapse nei due gruppi non è risultata statisticamente significativa.

Gli eventi avversi correlati al trattamento hanno avuto una frequenza dell'8% nel gruppo trattato con la formulazione MMX e del 9,5% nel gruppo trattato con la formulazione a rilascio prolungato.

Il tasso di interruzioni del trattamento è stato simile con le 2 formulazioni di mesalazina: del 34,6% con 5-ASA MMX e del 34,3% con 5-ASA a rilascio prolungato; l'inefficacia del trattamento è stata causa di interruzione della terapia, rispettivamente, nel 24,1% e nel 29,6% dei pazienti.

Discussione:

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

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

- la maggior parte degli studi ha valutato la mesalazina MMX nel trattamento della colite ulcerosa (CU) lieve-moderata del colon sinistro, che rappresenta la forma più comune di CU;
- la maggior parte degli studi confrontano la 5-ASA MMX col placebo
- mancano studi di confronto diretto con il farmaco di riferimento nella colite ulcerosa **acuta**, nell'unico studio in cui era presente un braccio di trattamento con 5-ASA a rilascio prolungato la posologia utilizzata di questo ultimo farmaco era inferiore a quella registrata
- il numero di pazienti arruolato negli studi è modesto se confrontato con la frequenza elevata della patologia (10.000 pazienti in trattamento per colite ulcerosa nella sola Regione Emilia Romagna)
- sia negli studi che hanno valutato 5-ASA MMX nel trattamento della colite ulcerosa acuta che nella terapia di mantenimento, il farmaco è stato spesso somministrato in 2-3 dosi giornaliere, una posologia che non rispetta quella registrata
- l'unico vantaggio teorico del farmaco proposto potrebbe essere rappresentato da una miglior compliance rispetto alla formulazione orale a rilascio prolungato; tuttavia dagli studi non emergono differenze relativamente a questo parametro e in uno studio è risultata addirittura peggiore rispetto alla polisomministrazione.
- non ci sono sufficienti evidenze per stabilire se la formulazione MMX garantisca nella rettocolite acuta una maggior compliance rispetto ai clismi di 5-ASA ed inoltre la formulazione 5-ASA a rilascio prolungato (presente nel PT AVEN) è registrata anche per il trattamento della colite ulcerosa acuta e quindi può essere utilizzata nei pazienti che non tollerano i clismi.
- non vi sono evidenze farmacocinetiche sufficienti a supporto del fatto che la monosomministrazione giornaliera di 5-ASA MMX garantisca concentrazioni costanti del principio attivo nel colon per tutto il tempo che intercorre tra 2 somministrazioni successive.

Pertanto la **decisione della CF AVEN** è la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili ed in considerazione del fatto che in PT AVEN è già presente una formulazione orale di 5-ASA a rilascio prolungato, rispetto alla quale mancano adeguate evidenze di superiorità sia in termini di efficacia che di tollerabilità, la CF AVEN esprime parere non favorevole all'inserimento di mesalazina MMX nel PT AVEN.

Bibliografia

1. Kamm MA et al. Once-Daily, High-Concentration MMX Mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132:66-75.
2. Prantera C et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:421-7.
3. D'Haens G. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose ranging study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1087-97.
4. Lichtenstein GR et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:95-102.
5. Kamm MA et al. Once-daily, high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2007; 132:66-75.
6. Kamm MA et al. Effect of extended MMX mesalazine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1-8.
7. Kamm MA et al. Randomized trial of once or twice daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57:893-902.
8. Prantera C et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX[®] with Asacol[®]. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:908-18.

- raltegravir **NON APPROVATO**

Isentress[®] 60 compresse rivestite da 400 mg; Classe H RNRL; J05AX08

La richiesta di valutazione è pervenuta da:

- Prof. Roberto Esposito – U.O. Clinica delle malattie infettive e tropicali Dipartimento Medicine e Specialità mediche Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Modena (luglio 2010)

L'indicazione per cui viene proposto l'allargamento di indicazione registrata coincide con l'indicazione aggiuntiva recentemente autorizzata da AIFA per raltegravir ovvero "per il trattamento in associazione con altri medicinali antiretrovirali dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in pazienti adulti che non avevano precedentemente assunto farmaci antiretrovirali (naive)".

La posologia proposta coincide con quella registrata: 400 mg x 2/die, per via orale

Le motivazioni alla base della richiesta possono essere sintetizzate come segue:

- raltegravir è l'unico inibitore dell'integrasi approvato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (meccanismo d'azione diverso dagli altri farmaci oggi disponibili per questa indicazione).
- studi su pazienti naive hanno dimostrato che raltegravir è altrettanto efficace e durevole nel tempo di efavirenz (NNRTI) quando assunto in associazione a tenofovir/emtricitabina, presentando benefici aggiuntivi in termini di effetti collaterali e sul profilo lipidico.

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

La richiesta non riporta alcuna stima del numero di pazienti da trattare all'anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Isentress® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA in dicembre 2007 per il trattamento in associazione con altri medicinali antiretrovirali dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in pazienti adulti già trattati con evidenza di replicazione del virus HIV-1 nonostante la terapia antiretrovirale in corso. In settembre 2009 l'EMA ha autorizzato l'estensione delle indicazioni al trattamento dei pazienti adulti naive.

Raltegravir è già presente in PTR e in PT AVEN per l'indicazione nel trattamento dell'infezione da virus HIV-1 in pazienti adulti già in trattamento con antivirali con evidenza di replicazione virale nonostante la terapia. In PT AVEN sono presenti per il trattamento dell'infezione da virus HIV-1 tutte le classi di antivirali attivi nell'infezione da HIV-1:

Meccanismo d'azione	Principio attivo
Inibitori delle proteasi (PI)	ritonavir (Norvir®)* lopinavir+ritonavir (Kaletra®)* nelfinavir (Viracept®)* atazanavir (Reyataz®)* darunavir (Prezista®)* tipranavir(Aptivus®) e altri
Inibitori della trascrittasi inversa	
Nucleosidici (NRTI)	lamivudina(Epivir®)* abacavir(Ziagen®)* tenofovir(Viread)* emtricitabina (Emtriva®)* e altri
non nucleosidici (NNRTI)	nevirapina(Viramune®)* efavirenz(Sustiva®)* etravirina (Intelence®)
Altre Associazioni	<i>emtricitabina+tenofovir (Truvada®)*</i> <i>emtricitabina+tenofovir+efavirenz (Atripla®)</i>
Altro meccanismo d'azione	maraviroc (Celsentri®), enfuvirtide (Fuzeon®)

I farmaci contrassegnati con * sono *indicati in terapie di associazione 'in pazienti con infezione da HIV'.*

Secondo le "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1"¹ (luglio 2010), è fortemente raccomandato l'inizio del trattamento:

- nei pazienti asintomatici quando la conta dei linfociti CD4+ scende al di sotto di 350 cellule/ μ l o è compresa tra 351 e 500 cellule/ μ l se:
- HIV-RNA > 100.000 copie/ml per anno
- età > 50 anni
- epatite cronica da HCV

E, indipendentemente dalla conta linfocitaria, nei pazienti con:

- AIDS conclamato
- patologie HIV correlate
- in gravidanza
- neoplasie non AIDS correlate
- HAND
- infezione da HBV che necessita di trattamento

La Terapia antiretrovirale di combinazione altamente efficace (HAART) ha l'obiettivo di controllare l'infezione, mantenendo la viremia al di sotto della soglia di rilevanza (50 copie/ml) e prevede l'utilizzo in associazione di più farmaci. Gli NRTI rappresentano i farmaci backbone o di accompagnamento; gli IP e gli NNRTI il farmaco anchor o di sostegno.

Le associazioni backbone raccomandate come prima scelta sono rappresentate da tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC) oppure da abacavir (ABC) + lamivudina (3TC). Per quanto riguarda il farmaco di sostegno, efavirenz 600 mg (EFV) viene attualmente considerato lo "standard of care".

Raltegravir viene considerato di limitato impiego nei pazienti naive (livello delle evidenze BI), in associazione con emtricitabina + tenofovir (mancano evidenze di efficacia con le altre associazioni backbone).¹

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

La tabella riporta un confronto dei costi mensili di un trattamento con efavirenz e l'associazione emtricitabina + tenofovir (disponibile una specialità che comprende i 3 principi attivi) e di raltegravir e l'associazione emtricitabina + tenofovir:

Terapia	Specialità	Costo mensile (prezzo ospedaliero Iva inclusa)	
Efavirenz + Emtricitabina+ Tenofovir	ATRIPLA®	€ 653	
vs			
Raltegravir 400mg +	ISENTRESS® +	750€	€ 1189
Emtricitabina +Tenofovir	TRUVADA®	439 €	

Analisi delle evidenze disponibili:

La prevalenza di farmaco-resistenze in pazienti naive alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia attorno al 10% e risulta significativamente più elevata in pazienti con sierconversione recente.¹

Secondo le LG italiane, l'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato sia per la scelta della terapia di prima linea che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico.

In particolare nei pazienti naive, dovrebbe venire sottoposto a test di resistenza il campione più vicino possibile al momento della diagnosi dell'infezione, sia che si tratti di pazienti con infezione acuta o recente, sia che si tratti di pazienti in cui la datazione dell'infezione non è ben definibile.¹

Le evidenze a favore dell'impiego di raltegravir associato a emtricitabina + tenofovir nel trattamento di pazienti con infezione da virus HIV-1 naive derivano essenzialmente dallo studio STARTMRK.^{2,3} Si tratta di un RCT di non inferiorità non ancora conclusosi che ha confrontato il farmaco con efavirenz in pazienti naive in cui il test di resistenza non aveva evidenziato al baseline alcuna resistenza a efavirenz, tenofovir e emtricitabina. Dei 566 pazienti inizialmente arruolati, ne sono stati randomizzati 563 di cui 281 a raltegravir 400 mg BID (+ tenofovir e emtricitabina) e 282 a efavirenz 600 mg (+ tenofovir 245 mg e emtricitabina 200 mg). L'esito primario era rappresentato dalla riduzione della viremia al di sotto di 50 copie/ml alla settimana 48. Il margine di non inferiorità era fissato al 12%. Attualmente sono stati pubblicati i risultati a 48 e a 96 settimane.

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, raltegravir è risultato non inferiore a efavirenz: la proporzione di pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 50 copie/ml alla **settimana 48** è stata di 241/281 (86,1%) nel gruppo trattato con raltegravir vs 230/282 (81,9%) nel gruppo trattato con efavirenz, con una differenza del 4,2% tra i 2 trattamenti (95% CI tra -1,9 e 10,3). I risultati a 96 settimane confermano quelli a 48: raltegravir si mantiene non inferiore a efavirenz nel mantenere la remissione virologica: 228/281 (81,1%) vs 222/282 (78,7%), con una differenza del 2,4% (95% CI tra -4,3 e 9,0).

La frequenza degli eventi avversi è stata inferiore nei pazienti trattati con raltegravir (44,1% vs 77% con efavirenz). I più frequenti sono stati per entrambi i farmaci mal di testa, nausea insonnia e capogiri. Gli eventi avversi **gravi** hanno avuto una frequenza < 2% per entrambi i trattamenti.

Rispetto ad efavirenz raltegravir ha avuto minori effetti sul profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) e sulla glicemia. Gli effetti sulla distribuzione del grasso corporeo, misurati mediante scansione DEXA, sono stati lievi e simili con i 2 trattamenti.

Discussione:

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

- il fenomeno delle resistenze agli antivirali nei pazienti naive è legato al fatto che il virus al momento dell'infezione può presentare già mutazioni che gli conferiscono resistenza.
- l'efficacia di raltegravir è stata valutata in un RCT che aveva come obiettivo quello di dimostrarne la non inferiorità rispetto allo standard attuale, ovvero a efavirenz, in pazienti naive che tuttavia non presentavano resistenza a efavirenz
- raltegravir sembra avere rispetto a efavirenz minori effetti sul profilo lipidico ma non è stato ad oggi valutato se ciò si traduce in un beneficio in termini di mortalità cardiovascolare.
- raltegravir richiede, a differenza di efavirenz, 2 somministrazioni giornaliere

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- di fatto raltegravir rappresenterebbe un'opzione ulteriore, oltre a maraviroc (già in PT AVEN) nei pazienti resistenti a efavirenz
- il farmaco non è stato confrontato con le altre opzioni utilizzabili in prima linea, in particolare vs atazanavir che rappresenta attualmente il farmaco di scelta nei pazienti che presentano controindicazioni a efavirenz
- la terapia con raltegravir + farmaci backbone ha un costo elevato, circa il doppio rispetto a efavirenz + farmaci backbone; questo può rappresentare un limite, anche in considerazione del fatto che esistono alternative meno costose da utilizzarsi in prima linea in luogo di efavirenz
- per quanto riguarda il numero di pazienti naive che potrebbero essere candidati al trattamento con il farmaco, sulla base dei risultati attuali dei test virologici, viene stimato che siano circa 2-3 per singola Azienda AVEN.

Tenuto conto dell'esiguo numero di pazienti che al momento attuale potrebbe considerarsi candidato al trattamento con raltegravir, e nell'ottica di non negare loro questa opzione terapeutica, durante la discussione emerge la proposta di demandare ai singoli Nuclei Operativi Provinciali l'autorizzazione al trattamento del singolo caso in seguito a richiesta opportunamente motivata del clinico. La richiesta dovrà essere limitata ai pazienti con resistenza documentata ad efavirenz e agli inibitori delle proteasi e sarà subordinata alla dimostrazione della resistenza mediante test in vitro. Viene, inoltre, proposto di elaborare a cura della Segreteria Scientifica un modulo comune di richiesta per tutte le Aziende AVEN.

Pertanto la **decisione della CF AVEN** è la seguente:

sulla base della documentazione valutata e in considerazione del piccolo numero di pazienti candidati al trattamento con raltegravir, la CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento del farmaco in PTR (vincolante per il PT AVEN) per l'indicazione nel trattamento in associazione con altri medicinali antiretrovirali dell'infezione da virus HIV-1 in pazienti adulti che non avevano precedentemente assunto farmaci antiretrovirali (naive).

Bibliografia

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. (Luglio 2010). http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf
2. Lennox JL. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:796-806.
3. Lennox JF. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:39-48.

- sevelamer carbonato **APPROVATO**

Renvela® 180 compresse 800 mg e 60 bustine 2,4 g; Classe A, RR PHT e Piano Terapeutico; V03AE02.

La richiesta di valutazione è pervenuta da:

- Dr. Lucchi, U.O. Nefrologia e dialisi Azienda Ospedaliero-Universitaria di MODENA

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione terapeutica registrata ovvero "controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale e in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l (5,5 mg/dl).¹ La posologia proposta è "analoga a quella attualmente utilizzata per sevelamer cloridrato (Renagel®) nei pazienti in dialisi" in quanto il farmaco si configura come nuova formulazione da utilizzare in questi pazienti.

Le motivazioni alla base della richiesta consistono:

- a. nel fatto che la diversa salificazione di sevelamer (carbonato invece del cloridrato) permetterebbe una migliore correzione dell'equilibrio acido-base nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in dialisi e l'uso in predialisi, poiché non peggiora l'acidosi metabolica tipica di questi pazienti;
- b. nella disponibilità della forma farmaceutica in bustine che può facilitarne l'assunzione.

I benefici attesi consistono in un miglior controllo della bicarbonatemia e una maggior compliance dei pazienti e in un migliore controllo dell'iperfosforemia nei pazienti in predialisi.

Il clinico richiedente non fornisce una stima numerica dei pazienti da trattare/anno tuttavia ritiene che sarà sovrapponibile a quella attuale nella dialisi. Per quanto riguarda l'uso in predialisi, secondo il clinico richiedente, verosimilmente rientra nell'indicazione (fosforemia $\geq 5,5$ mg/dl) una piccola percentuale di pazienti con IRC in fase avanzata prossimi alla necessità di iniziare la dialisi.

Note della Segreteria Scientifica

Sevelamer è una resina a scambio ionico, priva di calcio e alluminio, costituita da uno "scheletro" carbonioso a cui sono legati gruppi amminici che risultano parzialmente protonati nell'intestino, divenendo in grado di legare gli ioni fosfato introdotti con la dieta attraverso legami ionici e ponti idrogeno.² La conseguente

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

riduzione del loro assorbimento comporta una riduzione dei fosfati sierici.² Sevelamer non viene assorbito dal tratto gastrointestinale e viene escreto, insieme al fosfato legato, nelle feci. Il farmaco aumenta l'escrezione fecale degli acidi biliari, presumibilmente legandoli, analogamente a quanto avviene col fosfato.²

Renvela[®] è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA (giugno 2009) ed è in commercio in Italia da ottobre 2010. La **posologia iniziale** è di 2,4 o 4,8 g al giorno suddivisi in 3 somministrazioni ai pasti, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico: in particolare, per livelli compresi tra 1,78 e 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl) la scheda tecnica raccomanda una posologia iniziale di 2,4 g/die, di 4,8 g/die per livelli di fosforo sierico > 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl).¹ La titolazione sino al raggiungimento della dose di mantenimento va attuata ad intervalli di 2-4 settimane, monitorando i livelli sierici di fosforo.¹ La scheda tecnica prevede una posologia media di mantenimento di 6 g/die.¹ Il trattamento deve essere proseguito indefinitamente e deve far parte di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D3 o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.¹

Il principio attivo sevelamer è presente in PTR e in PT AVEN (come cloridrato) per il trattamento dell'iperfosfatemia nei pazienti con IRC sottoposti a dialisi. E', inoltre, presente in entrambi i PT l'altro chelante del fosforo privo di calcio, il lantanio carbonato (Foznol[®]) che recentemente (ottobre 2010) ha ottenuto l'allargamento delle indicazioni registrate al trattamento dell'iperfosfatemia nei pazienti in predialisi con fosforo sierico \geq 5,5 mg/dl.³

La tabella seguente confronta indicazioni registrate, posologia e costi di un trattamento con sevelamer carbonato e sevelamer cloridrato. Per sevelamer cloridrato viene riportato, oltre al costo al pubblico, il costo da gara AVEN.

Principio attivo	Sevelamer cloridrato	Sevelamer carbonato
Nome commerciale	Renage [®]	Renvela [®]
Forma farmaceutica/confezioni	180 compresse 800 mg	180 compresse 800 mg 60 buste 2,4 g
Indicazioni terapeutiche approvate		
controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.		
controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico \geq 1,78 mmol/l.		
Per entrambe le indicazioni: utilizzo nell'ambito di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D3 o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.		
Uso in pediatria	no	no
Posologia	dose iniziale: 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosfatemia. La dose deve essere suddivisa in tre somministrazioni con i pasti. Titolazione e mantenimento: i livelli del fosfato sierico devono essere monitorati attentamente, e il dosaggio deve essere regolato di conseguenza, al fine di diminuire tali livelli ad un valore uguale od inferiore a 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl). Il livello di fosfato sierico deve essere controllato ogni 2-3 settimane, fino ad ottenere un valore stabile, ed in seguito ad intervalli regolari. Il dosaggio può variare da 1 a 5 compresse da 800 mg per pasto. In uno studio clinico della durata di un anno, nella fase cronica si è usata una dose media giornaliera effettiva di 7 grammi di sevelamer.	dose iniziale: 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo. La dose deve essere suddivisa in tre somministrazioni con i pasti. Titolazione e mantenimento: si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio. Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base all'esigenza di controllare i livelli di fosfatemia, la dose prevista sarà in media circa 6 g al giorno.
Costo al pubblico	costo confezione: 234,53 € costo/cpr: 1,3 € costo/gr: 1,63 € costo/die: 1,63*6=9,77 €	entrambe le confezioni: 234,53 € costo cpr: 1,3 € costo/gr: 1,63 € costo/die: 1,63*6=9,77 €
Costo da gara	costo/cpr: 0,75€	ND
PT AVEN		

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Analisi delle evidenze disponibili

Le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo sono comuni nei pazienti con IRC avanzata. In tale situazione, la capacità del rene di eliminare i fosfati si riduce e di conseguenza ne aumenta la concentrazione sierica. Inoltre, si riduce la conversione della vitamina D nella forma attiva (1,25-diidrossi-vitamina D3, calcitriolo), con conseguente ipocalcemia. Questa condizione si associa ad iperparatiroidismo secondario, alterazioni della mineralizzazione ossea, con aumento del rischio di fratture e comparsa di dolore ossei, e la formazione di calcificazioni vascolari (osteodistrofia renale). Evidenze da studi osservazionali indicano che l'osteodistrofia renale si associa ad un aumento della morbimortalità.⁴

In genere nei pazienti con IRC in stadio avanzato, la riduzione dell'apporto di fosforo alimentare non è sufficiente da sola a correggere l'iperfosfatemia ed è necessario associare un chelante del fosforo.⁴

Secondo le LG NKF KDOQI⁵ i sali di calcio rappresentano il chelante da utilizzare come prima scelta nei pazienti con IRC in stadio 3-4. Nei pazienti con IRC in stadio 5 può essere utilizzato come prima scelta indifferentemente un chelante a base di calcio o non contenente calcio, alluminio o magnesio e la scelta del chelante da utilizzare dipende da fattori legati al paziente (es. presenza di controindicazioni, tollerabilità).

Se si utilizza un chelante a base di calcio, occorre tenere presente che la dose giornaliera di calcio elementare fornita con il farmaco non deve superare i 1.500 mg/die, e la dose giornaliera complessiva di calcio (compreso quello introdotto con la dieta) non deve superare i 2.000 mg/die.

Se nei pazienti in dialisi la fosfatemia si mantiene comunque > 5,5 mg/dl nonostante il trattamento con un chelante del fosforo, deve essere utilizzata una associazione di chelanti. I leganti a base di alluminio possono essere utilizzati a breve termine (4 settimane), per un solo ciclo, nei pazienti con fosfato sierico > 7,0 mg/dl e vanno poi sostituiti con altri leganti del fosforo.

Secondo le LG della UK Renal Society,⁶ le evidenze attualmente disponibili non consentono di definire l'efficacia relativa di un chelante del fosforo rispetto ad un altro e la scelta si deve basare sugli effetti di questi su altri parametri clinici (principalmente deve essere evitata l'ipercalcemia) oltre che sul controllo della fosfatemia. La stessa LG definisce 2 livelli target di fosforo sierico a seconda dello stadio dell'IRC e del fatto che il paziente sia o meno sottoposto a dialisi:

- nei pazienti con IRC stadio 3-5 non in dialisi raccomandano che i livelli sierici di fosforo siano mantenuti tra 0,9 e 1,5 mmol/l
- nei pazienti con IRC stadio 5 in dialisi raccomandano che i livelli sierici di fosforo siano mantenuti tra 1,1 e 1,7 mmol/l

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 1 articolo all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.⁴ Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati PubMed e Cochrane Library, si sono ottenuti 2 RCT che hanno confrontato sevelamer carbonato e sevelamer cloridrato in pazienti dializzati con iperfosfatemia associata ad IRC^{7,8} e uno studio non randomizzato di titolazione della dose che ha valutato l'uso di sevelamer in pazienti con iperfosfatemia associata ad IRC non dializzati.⁹

Studi nella dialisi:

Due RCT crossover, di disegno simile, hanno confrontato l'efficacia e tollerabilità di sevelamer carbonato rispetto a sevelamer cloridrato in pazienti con IRC emodializzati.^{7,8}

Il primo RCT, in doppio cieco, di equivalenza ha confrontato la formulazione in compresse di sevelamer carbonato con l'analoga formulazione del cloridrato.⁷ Sono stati arruolati 101 pazienti adulti in emodialisi da almeno 3 mesi in terapia di mantenimento con sevelamer cloridrato come principale chelante del fosforo ad un dosaggio $\leq 13,6$ g/die, associato o meno a vitamina D e/o terapia ipolipemizzante. Al termine della fase di run-in durata 5 settimane in cui tutti i pazienti hanno assunto sevelamer cloridrato, i pazienti sono stati randomizzati a sevelamer carbonato o sevelamer cloridrato per 8 settimane, al termine delle quali venivano spostati all'altro trattamento per ulteriori 8 settimane. Seguiva, quindi, una fase di wash-out di 2 settimane durante la quale il farmaco veniva sospeso.

Per quanto riguarda l'efficacia, l'equivalenza era dimostrata se il 90% CI del rapporto log-trasformato tra le fosfatemie medie misurate nelle ultime 3 visite di ciascun periodo di trattamento era compreso nell'intervallo 0,80-1,25. L'analisi è stata condotta sia per protocollo (79 pazienti; i restanti sono stati esclusi per deviazioni dal protocollo dello studio) che per ITT. I livelli di fosforo sierico sono stati pari a $4,6 \pm 0,9$ mg/dl con il carbonato e di $4,7 \pm 0,9$ mg/dl con il cloridrato. Il log del rapporto tra le fosfatemie è stato di 0,99 con un 90% CI 0,95-1,03. La fosfatemia si è mantenuta nel range di accettabilità (3,5-5,5 mg/dl) nel 71% dei pazienti durante il trattamento con il carbonato e nel 70% durante il trattamento con il cloridrato, indipendentemente dalla dose somministrata. Il dosaggio medio è stato per entrambi i farmaci di $6,0 \pm 2,8$ g/die.

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

I livelli sierici medi di bicarbonato sono aumentati in modo statisticamente significativo rispetto al baseline con sevelamer carbonato (da $21,1 \pm 3,8$ mEq/l a $22,4 \pm 3,7$ mEq/l; $+1,3 \pm 4,1$ mEq/l, $p < 0,001$) ma non con il cloridrato (da $21,1 \pm 3,8$ mEq/l a $20,8 \pm 3,7$ mEq/l, $p = 0,833$).

L'aderenza al trattamento è stata simile con i 2 sali: 85% con il carbonato vs 86% con il cloridrato.

Gli AE hanno interessato principalmente il tratto GI (nausea, vomito, diarrea) e sono risultati più frequenti con il cloridrato (35,9% dei pz vs 20,5% con carbonato).

Il secondo RCT, uno studio in aperto di equivalenza, ha confrontato efficacia e tollerabilità della formulazione in buste di sevelamer carbonato con le compresse di sevelamer cloridrato.⁸ Lo studio ha arruolato 71 pazienti in emodialisi da almeno 3 mesi, in terapia di mantenimento con sevelamer cloridrato, da solo o associato ad altri chelanti del fosforo. I pazienti sono entrati in una fase di washout durata 2 settimane in cui hanno interrotto l'assunzione del chelante. Solo i pazienti (31 dei 71 arruolati) in cui i livelli sierici di fosfato al termine della fase di washout erano $\geq 1,76$ mmol/l sono stati arruolati nella successiva fase di run-in di 4 settimane in cui è stato loro somministrato sevelamer cloridrato. Al termine di questa fase, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 4 settimane sevelamer carbonato o cloridrato per poi essere spostati al trattamento alternativo per altre 4 settimane. L'esito primario era rappresentato dall'efficacia in termini di riduzione dei livelli sierici di fosfato. Analogamente allo studio precedente, l'equivalenza era dimostrata se il 90% CI del rapporto tra le medie delle fosfatemie misurate nelle ultime 4 visite log-trasformato era compreso tra 0,80 e 1,25. Dei 312 pazienti randomizzati, hanno completato lo studio 24. Esiti secondari erano gli effetti sul prodotto CaxP e sul profilo lipidico.

Il dosaggio medio assunto è stato simile per i due Sali: $6,0 \pm 3,1$ g/die per il carbonato vs $6,4 \pm 3,3$ g/die per il cloridrato, così come la compliance: 86% con la polvere vs 84% con le compresse.

I livelli sierici medi di fosfato sono stati di $1,6 \pm 0,5$ mmol/l con il carbonato vs $1,7 \pm 0,4$ mmol/l. Il rapporto log-trasformato tra le fosfatemie era di 0,95 con un 90% CI tra 0,87 e 1,3.

Per quanto riguarda il prodotto CaxP, non vi sono state differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti (CaxP medio con il carbonato: $3,7 \pm 1,1$ mmol²/l² vs $3,7 \pm 0,8$ mmol²/l² con il cloridrato. Anche la colesterolemia totale, LDL, HDL e la trigliceride mia sono risultate simili nei 2 gruppi.

Durante il trattamento con sevelamer carbonato il bicarbonato sierico è aumentato in modo statisticamente significativo dal termine della fase di run-in al termine del trattamento con il sale ($+2,7$ mmol/l, $p = 0,001$), mentre non è variato in modo significativo con il carbonato.

Anche in questo studio gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati a carico del tratto GI.

Studi in pazienti non dializzati con fosfato sierico > 5,5 mg/ml

L'unico studio che ha valutato l'uso di sevelamer carbonato in pazienti non dializzati con fosfato sierico > 5,5 mg/dl è uno piccolo studio in aperto, multicentrico di titolazione della dose.⁹ Lo studio ha arruolato nella fase di trattamento 49 pazienti con fosfemia $\geq 5,5$ mg/dl associata a IRC. Lo studio è consistito di 4 fasi:

- periodo di screening (2 settimane)
- periodo washout (2 settimane) per i pazienti che assumevano in precedenza un legante del fosforo
- trattamento (8 settimane), in cui i pazienti sono stati trattati con un dosaggio iniziale di 2,4 g/die, titolato fino a un massimo di 12 g/die con incrementi bisettimanali del dosaggio.
- Periodo di washout

Lo scopo era quello di valutare l'efficacia di sevelamer carbonato in termini di effetti sui livelli sierici di fosforo, di riduzione del prodotto CaxP e di percentuale di pazienti che hanno raggiunto la fosfemia target (2,7-4,6 mg/dl per IRC stadio 4 e $\leq 5,5$ mg/dl per IRC stadio 5). Sono, inoltre, stati valutati gli effetti sul profilo lipidico e sui livelli sierici di bicarbonato e gli eventi avversi associati al trattamento.

La dose media di sevelamer carbonato assunta dai pazienti è stata di 7,8 g/die.

Al termine delle 8 settimane di trattamento, i livelli medi di fosforo sierico si erano ridotti di $1,4 \pm 1,0$ mg/dl rispetto al baseline e il prodotto CaxP di $-10,4 \pm 9,0$ mg²/dl²; il valore target di fosfemia era stato raggiunto dal 75% dei pz con IRC stadio 4 e dal 70% dei pz con IRC stadio 5.

Analogamente a quanto evidenziato negli studi condotti nei pazienti in dialisi, il trattamento con sevelamer carbonato si è associato ad una riduzione della colesterolemia totale e LDL (rispettivamente da 173,2 a 137,2 mg/dl e da 104,7 a 69,7 mg/dl) mentre i livelli di colesterolo HDL Chol non sono variati significativamente.

La variazione dei livelli di bicarbonato sierico è stata in media di $+1,3 \pm 2,9$ mEq/l

Gli eventi avversi segnalati hanno riguardato principalmente il tratto gastrointestinale, nessuno è risultato grave.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Discussione:

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

- per quanto riguarda l'efficacia nel controllo dell'iperfosfatemia nei pazienti in dialisi le evidenze disponibili sembrano sufficienti a dimostrare l'equivalenza del carbonato e del cloridrato di sevelamer, anche in considerazione del fatto che si tratta di 2 salificazioni dello stesso principio attivo
- l'indicazione nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l, non appare sufficientemente documentata (le evidenze a favore di questa indicazione provengono da un unico studio non randomizzato condotto su pochi pazienti)

Pertanto la **decisione della CF AVEN** è la seguente:

La CF AVEN sulla base delle evidenze disponibili esprime **PARERE FAVOREVOLE all'inserimento in PT AVEN di sevelamer carbonato in luogo di sevelamer cloridrato limitatamente all'indicazione controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale** previa verifica della possibilità di acquisto alle stesse condizioni attualmente praticate per sevelamer cloridrato.

La CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inoltrare alla CRF la richiesta di inserimento di sevelamer carbonato in PTR (vincolante per il PT AVEN) **per l'indicazione controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.**

Bibliografia

1. Renvela[®]. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati. (accesso: novembre 2010)
2. Renvela[®]. CHMP Assessment Report. Doc.Ref.: EMEA/214544/2009. Marzo 2009.
3. Foznol[®]. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati. (accesso: novembre 2010)
4. Carbonate de sévelamer (Renvela). Pas mieux que le chlorydrate de sévelamer. Revc Prescr 2010; 30:99-100.
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. GUIDELINE 5. USE OF PHOSPHATE BINDERS IN CKD. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm
6. Uk Renal Association. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE CKD-MINERAL AND BONE DISORDERS (CKD-MBD) 5th edition 2008-2010. Final Version (20.9.10) <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/CKD-MBD.aspx>
7. Delmez J et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol 2007; 68:386-91.
8. Fan S et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:3794-9.
9. Ketteler M et al. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1125-30.

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

Vengono distribuiti ai componenti della CF AVEN i documenti ultimamente prodotti dalla CRF ovvero:

a. "In primo piano" riferito alla riunione della CRF di settembre us dove sono state adottate le decisioni relative all'inserimento in PTR di:

- liraglutide
- saxagliptin
- acido zoledronico 5 mg ev (per le indicazioni nel trattamento dell'osteoporosi primaria e secondaria)
- topotecan orale
- lutropina alfa

E al non inserimento di:

- bexarotene

b. "In primo piano" riferito alla riunione della CRF di ottobre us dove sono state adottate le decisioni relative all'inserimento in PTR di:

- dronedarone (distribuzione in erogazione diretta)

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

- gefitinib, secondo le raccomandazioni elaborate dal GReFO relative all'impiego in prima linea nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (Documento PTR n. 115)
- temsirolimus, bevacizumab, everolimus secondo le raccomandazioni elaborate dal GReFO relative all'uso dei farmaci biologici nel tumore renale metastatico o non operabile in tutte le linee di terapia (Documento PTR n. 116)
- filgrastim XM02 e filgrastim EP06, biosimilari di filgrastim

c. i documenti prodotti dal GReFO relativi all'uso di gefitinib in prima linea nel tumore del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico e dei farmaci biologici (sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, sorafenib ed everolimus) nel tumore renale metastatico o non operabile in tutte le linee di terapia.

La Commissione Regionale del Farmaco, nella riunione del 14 ottobre us, ha recepito le raccomandazioni contenute nei 2 nuovi documenti elaborati dal GReFO (Gruppo Regionale Farmaci Oncologici) per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based:

1. "Raccomandazioni d'uso. Tumore del polmone (Non Small Cell Lung Cancer) localmente avanzato o metastatico. Gefitinib" (Documento PTR n. 115), che possono essere sintetizzate come segue:

- nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK, gefitinib in prima linea deve essere utilizzato. *(raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole).*
- l'analisi mutazionale per l'utilizzo di gefitinib dovrebbe essere effettuata nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIb-IV (o recidive post-chirurgiche inoperabili e con istotipo non squamoso). Nel caso in cui non fosse disponibile materiale biptico sufficiente per l'analisi mutazionale dell'EGFR un ulteriore prelievo biptico può essere considerato in base a:
 - frequenza attesa di mutazione (non fumatore, sesso femminile, istotipo BAC)
 - accessibilità diagnostica con tecniche mini-invasive
 - alternative terapeutiche e condizioni cliniche del paziente

2. "Farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico non operabile in tutte le linee di terapia: sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, sorafenib ed everolimus" (Documento PTR n. 116) che possono essere sintetizzate come segue:

1° linea di trattamento:

- nei pazienti con tumore renale metastatico o non operabile, **sunitinib può essere utilizzato in prima linea** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa. *(raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un bilancio benefici/rischi favorevole)*
- nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, **temsirolimus può essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa. *(raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un bilancio benefici/rischi incerto)*
- nei pazienti con tumore renale metastatico o non operabile, **bevacizumab NON dovrebbe essere utilizzato in prima linea** in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa *(raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un bilancio benefici/rischi incerto)*
- nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che **non siano idonei al trattamento con citochine, in prima linea sorafenib NON dovrebbe** essere utilizzato.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

(raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi incerto)

2° linea di trattamento:

- nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2a o con interleukina 2, sorafenib può essere utilizzato, in seconda linea.** *(raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)*
- nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, everolimus può essere utilizzato in seconda linea.** *(raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto)*

d. il documento prodotto dalla CRF relativamente a "Medicinali biosimilari del filgrastim" (Documento PTR n. 117).

La posizione della CRF relativamente ai medicinali biosimilari è di ritenere opportuna una valutazione di ogni singolo prodotto registrato da EMA come biosimilare, decidendo se inserirlo o meno in PTR eventualmente limitandone l'inclusione ad alcune delle indicazioni registrate. Nel PTR i biosimilari vengono indicati con la denominazione comune internazionale (DCI o INN) seguita dalla sigla della relativa procedura autorizzativa. Dove opportuno viene riportato il simbolo di sovrapposibilità terapeutica rispetto ad altri farmaci in Prontuario.

e. il documento prodotto dalla CRF relativo a dronedarone (Documento PTR n. 114).

La CRF ha deciso a favore dell'inserimento del farmaco in PTR vincolandone la prescrizione alla compilazione del Piano Terapeutico AIFA. Il Piano Terapeutico deve essere rilasciato dalle Cardiologie e dalle Medicine generali con competenza cardiologica, autorizzate dalla Regione e il farmaco deve essere distribuito in erogazione diretta.

E' stato segnalato alla Segreteria Scientifica della CF AVEN che ai Servizi Farmaceutici sono già pervenute prescrizioni di dronedarone. Tuttavia, la CF AVEN non prevede di valutare il farmaco in quanto non sono pervenute richieste di inserimento di dronedarone in PT AVEN. L'erogazione di farmaci fuori PT AVEN comporta un aggravio di costi per i Servizi farmaceutici.

Il regolamento di AVEN prevede, nel "Percorso operativo per la richiesta di farmaci non in PT AVEN" che un farmaco presente in PTR ma non in PT AVEN venga erogato quando **è in attesa di valutazione della CF AVEN oppure è stato valutato e non è stato inserito in PT AVEN** se non esistono alternative terapeutiche valide in Prontuario AVEN e sussiste una delle seguenti condizioni:

- si tratta della continuazione di una terapia cronica e il farmaco non è sostituibile
- si tratta di una prescrizione da centri extraregionali
- è utilizzato nel trattamento di una patologia rara

Mentre non è prevista alcun percorso per i farmaci che, come dronedarone, sono stati inseriti in PTR esclusivamente per l'erogazione in distribuzione diretta e che non vengono valutati da AVEN.

La CF AVEN propone che questi farmaci vengano di volta in volta valutati nella prima riunione utile successiva al loro inserimento in PTR. Viene pertanto deciso che dronedarone verrà valutato nella riunione del 15 dicembre 2010.

f. i documenti prodotti dalla CRF relativi alle incretine liraglutide (Documento PTR n. 111) e saxagliptin (Documento PTR n. 112)

Le 2 incretine sono state incluse in PTR esclusivamente per l'uso nell'ambito del monitoraggio AIFA al termine del quale la CRF prevede la rivalutazione delle evidenze a supporto della permanenza in PTR.

Altre molecole in passato hanno avuto uguale destino e sono a oggi presenti in PTR anche se il monitoraggio AIFA è terminato.

Emerge la necessità di porre per il 2011 come priorità l'attivazione del Gruppo di lavoro AVEN sui farmaci diabetologici che si dovrà occupare di definire il ruolo in terapia di queste molecole tenendo conto anche del loro profilo di sicurezza.

I risultati che emergono dal monitoraggio sembrano indicare che gli eventi avversi associati al trattamento con incretine sono di fatto quelli attesi sia per tipologia che frequenza in base a quanto riportato negli studi clinici che hanno valutato l'uso di questi farmaci.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

In particolare, per quanto riguarda il rischio di pancreatite che sembra essere associato alla stimolazione continua che questi farmaci esercitano verso il pancreas è importante un monitoraggio adeguato del paziente in modo che i primi sintomi (es. dolore addominale) vengano adeguatamente rilevati: la sospensione del farmaco ha un ruolo chiave nell'evitare la progressione di questa condizione.

g. i moduli regionali di richiesta per il trattamento con somatropina (nota AIFA 39) redatti dalla Commissione regionale sul GH (Documento PTR n. 118)

I moduli riguardano la prescrizione di somatropina in:

- bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA) dai 4 anni in poi
- soggetti in età evolutiva (0-18 anni) con bassa statura e normale secrezione di GH

e il relativo follow-up.

V. Varie ed eventuali

a. proposta per la riduzione della tempistica di recepimento delle decisioni della CF AVEN relative al PT AVEN

Nella riunione della CF AVEN del 26 ottobre u.s. è stata segnalata da parte della Direzione Operativa la necessità di procedere ad un recepimento più rapido delle decisioni assunte nelle riunioni della CF che riguardano il PT AVEN.

Attualmente, infatti, il recepimento delle decisioni della CF AVEN relative al Prontuario Terapeutico (inserimento di un farmaco/estensione indicazioni/inserimento di nuova formulazione di un farmaco già in PT/esclusione di un farmaco prima presente) seguono all'approvazione del verbale che avviene nella prima riunione utile successiva a quella in cui è stata presa la decisione, generalmente ad un mese circa di distanza.

Poiché è fondamentale che sia comunque disponibile un documento approvato dai componenti della Commissione prima di apportare alcuna modifica al PT AVEN, vengono proposte 2 possibili soluzioni:

1. accelerare la redazione e approvazione del verbale senza attendere la seduta successiva della CF AVEN attraverso una approvazione via mail dei membri della CF AVEN
2. produrre un documento sintetico che riassume unicamente le decisioni assunte dalla CF relativamente al PT AVEN. In seguito all'approvazione di questo documento da parte dei componenti della Commissione via mail, si procederebbe all'aggiornamento del PT. Il verbale continuerebbe ad essere approvato e reso disponibile secondo le consuete modalità.

La CF AVEN decide di adottare la proposta 2, in quanto sembra essere quella più facilmente attuabile nella pratica. L'aggiornamento del PT secondo la nuova modalità avverrà a partire dalle decisioni assunte in questa riunione.

b. proposta di eliminazione della RMP per la prescrizione di idromorfone

Per un refuso tipografico il PTR prevedeva fino a novembre 2010 l'uso di RMP per la prescrizione di idromorfone nonostante la scheda del farmaco aggiornata dalla CRF a luglio 2009 non la prevedesse più. Pertanto in fase di stesura del PT Unico di AVEN tale obbligo è stato previsto. In seguito a segnalazione da parte nostra, il testo del PTR è stato corretto. La CF AVEN ritiene pertanto di eliminare anche dal PT AVEN l'obbligo di prescrizione mediante RMP per idromorfone.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.