

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena, 02/02/2009

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

OGGETTO: Verbale riunione 26/01/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Fabio Caliumi, Carlo Cagnoni, Marilena Castellana, Giovanni Maria Centeraro, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Francesco Alberici, Corrado Busani, Nicola Carulli, Luigi Cavanna, Paolo Cironi, Mauro De Rosa, Nicola Magrini, Nilla Poncemmi.

Sono inoltre presenti Silvia Borghesi, Irene Bosoni, Enrico Damonti, Lisa Daya, Federica Gradellini e Anna Zuccheri in qualità di rappresentanti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 26 gennaio alle ore 14.30 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia, con il seguente ordine del giorno:

- I. Approvazione del verbale della riunione del 10 dicembre 2009**
- II. Avvio dell'attività e delle riunioni della Segreteria Scientifica: illustrazione dell'organizzazione che si è data**
- III. Valutazione della richiesta di impiego off label del principio attivo misoprostolo**
- IV. Stato di avanzamento dei lavori e presentazione del lavoro fatto per il Prontuario Terapeutico AVEN:**
 - *classe ATC L – Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori:*
 - valutazione della richiesta di inserimento del principio attivo trabectedina
 - *classe ATC M – Sistema muscolo-scheletrico*
- V. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci**
- VI. Presentazione dei dati complessivi dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica.**
- VII. Varie ed eventuali**

Nel dettaglio:

I. Approvazione del verbale della riunione del 10 dicembre 2009

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Avvio dell'attività e delle riunioni della Segreteria Scientifica: illustrazione dell'organizzazione che si è data

La Dr.ssa Marata, in qualità di Referente della Segreteria Scientifica, ha presentato ai componenti della CF AVEN una relazione sull'organizzazione che la Segreteria Scientifica si è data.

Si riportano, in sintesi, i principali punti della relazione:

a. Organizzazione:

La Segreteria si riunirà circa 20 giorni prima della seduta della CF AVEN secondo un calendario prestabilito per:

- valutare le richieste pervenute
- programmare gli argomenti che nelle due sedute successive verranno affrontati
- individuare, per ciascun argomento, i relatori che inquadreranno il problema e presenteranno le evidenze
- analizzare la documentazione predisposta per ciascun specifico argomento

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- decidere quali fra i documenti individuati saranno messi a disposizione della CF AVEN
- predisporre l'O.d.G. della CF AVEN da sottoporre al Presidente.

b. Relazioni sulle richieste di valutazione/inserimento:

La relazione su ciascuna richiesta di inserimento dovrebbe essere a "due voci": un relatore della Segreteria Scientifica ed un relatore della CF AVEN.

I relatori potranno:

- essere supportati dalla Segreteria nella ricerca bibliografica;
- partecipare alla riunione della segreteria che precede la commissione per confrontarsi nella predisposizione della relazione.

c. La distribuzione dei compiti fra i relatori

Il relatore della Segreteria Scientifica dovrà:

- descrivere qual è il quesito e da chi è stato posto,
- specificare quali farmaci sono presenti in PT per le stesse indicazioni e/o ambiti clinici,
- inquadrare il farmaco (riportare caratteristiche farmacologiche, indicazioni registrate, tipo di registrazione, classe SSN, costi, ecc..)
- elencare i risultati della ricerca bibliografica.

Il relatore della CF AVEN dovrà:

- riassumere le caratteristiche degli principali studi clinici e/o revisioni sistematiche ponendo particolare attenzione a: disegno dello studio ed alla sua correttezza metodologica (le revisioni saranno descritte in dettaglio), esiti valutati, risultati ottenuti e loro rilevanza clinica, trasferibilità dei risultati nella pratica clinica;
- proporre il ruolo in terapia del farmaco in esame rispetto a quelli di riferimento già disponibili per le stesse indicazioni.

d. I farmacisti della Segreteria Scientifica continueranno ad incontrarsi una volta alla settimana per:

- ricevere ed archiviare le richieste pervenute
- predisporre gli approfondimenti necessari (ricerca bibliografica, analisi della letteratura, ecc...) utili alla valutazione
- preparare la riunione della segreteria
- preparare la partecipazione al coordinamento RER
- fare il verbale delle sedute della CF AVEN
- applicare le decisioni prese dalla segreteria e dalla CF AVEN (attivazione e coordinamento dei gruppi di lavoro, risposta ai singoli clinici richiedenti, aggiornamento del PT AVEN...).

e. Calendario delle riunioni della Segreteria Scientifica:

Viene stabilito di riunire la Segreteria Scientifica circa 20 giorni prima della riunione della CF AVEN.

f. Programmazione dell'attività per la riunione di febbraio 2010

Dall'analisi delle richieste in sospeso, si propone di valutare (indicativamente e salvo urgenze particolari) i seguenti principi attivi:

- idromorfone (Jurnista®)
- fentanyl cerotti transdermici (Matrifen®)
- fentanyl transmucoale (Actiq®)
- etravirina (Intelence®).

I presenti concordano con questa proposta di organizzazione e funzionamento della Segreteria Scientifica, che pertanto viene approvata.

III. Valutazione della richiesta di impiego off label del principio attivo misoprostolo **APPROVATO**

Cytotec® o Misodex® compresse 200 mcg – classe A/Nota 1; A02BB01

Richiesta inviata da:

Prof. Annibale Volpe – U.O. Ginecologia del Dipartimento Materno Infantile dell'Az. Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena.

Impiego proposto (off label): in associazione a mifepristone a completamento dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) farmacologica.

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

Note dalla Segreteria Scientifica:

Dal 2005 presso le Aziende Sanitarie della Regione Emilia Romagna è possibile praticare la IVG secondo le linee di indirizzo regionali, concordate con i professionisti delle Aziende (ASS/SAS/05/41289 e PG/2009/294321 del 24/12/2009).

L'Assessorato Politiche per la Salute ha istituito alcuni gruppi di lavoro che hanno provveduto ad elaborare documenti tecnico-scientifici finalizzati a delineare il percorso assistenziale della IVG ed a contribuire al miglioramento della sua qualità. In particolare sono stati prodotti alcuni documenti che riguardano il profilo di assistenza per la donna che richiede l'IVG medica, la nota informativa per la donna che richiede l'IVG medica, il consenso all'IVG per via farmacologica.

Le prostaglandine (gemeprost e misoprostolo) sono state tra i farmaci più utilizzati e studiati, assieme a mifepristone, nella IVG farmacologica; possono essere utilizzati da soli o in associazione, con diversi regimi terapeutici.

Secondo quanto concordato dai professionisti che hanno prodotto i documenti regionali, il trattamento farmacologico della IVG comprende la somministrazione di 200 mg di mifepristone seguito, a distanza di 48 ore, da 400 mcg di misoprostolo per via orale. ²

Nello schema di assistenza è prevista l'osservazione della donna per un tempo non inferiore a tre ore. ³

Misoprostolo è in commercio dal 1989 ed è indicato nella "prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da FANS; nella terapia di ulcere gastroduodenali indotte da FANS in pazienti artrosici a rischio, anche continuando la somministrazione di FANS; ulcere duodenali e gastriche". ¹

Pertanto l'indicazione del documento regionale per la IVG e proposta dal richiedente "in associazione a mifepristone a completamento dell'IVG farmacologica" si configura come impiego off label.

Le condizioni imprescindibili per la prescrizione al di fuori delle indicazioni registrate ed il contesto normativo su cui si basano sono le seguenti:

1. l'impiego di farmaci al di fuori delle indicazioni registrate è consentito purchè siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda (rif. comma 348 art 2 Legge n°244 del 24/12/2007 - Finanziaria 2008);
2. la prescrizione deve avvenire sotto la responsabilità diretta e personale del prescrittore e previa informazione al paziente ed acquisizione del consenso informato (L.94/98).

In particolare:

1. l'impiego di farmaci al di fuori delle indicazioni registrate è consentito purchè siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda.

In letteratura le evidenze disponibili a supporto dell'impiego di misoprostolo nella IVG sono molto numerose: interrogando la banca dati Pubmed sono state reperite oltre 550 referenze (di cui 79 revisioni della letteratura); mediante la Cochrane Library sono state trovate 9 Revisioni Sistematiche (RS) Cochrane, 11 RS non Cochrane e 481 trial clinici.

Tra le RS Cochrane, la RS di Kulier, il cui obiettivo è di confrontare i metodi per l'IVG nel primo trimestre di gravidanza, ha incluso 39 RCT che hanno confrontato le diverse opzioni farmacologiche, da sole o in associazione, nelle diverse vie di somministrazione, con differenti schemi terapeutici, verso placebo o confronti attivi. ⁴

Gli outcome sono mortalità, tasso di insuccessi, necessità di ricorrere a IVG chirurgica, gravidanza persistente al follow up, necessità di trasfusioni, perdita ematica (entità e durata), dolore correlato al trattamento, utilizzo di uterotonici, nausea, vomito, diarrea.

I principali risultati della RS sono i seguenti:

- Mifepristone 600 mg verso 200 mg hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile (4 RCT) (RR 1.07, 95%IC 0.87-1.32);
- Mifepristone da solo è meno efficace che associato a prostaglandine (fallimenti rispetto all'associazione: RR 3.76, 95%CI da 2.30 a 6.15);
- Misoprostolo somministrato per os ha dimostrato di essere meno efficace della somministrazione vaginale (fallimenti rispetto alla via vaginale RR 3.00 95% CI 1,44-6,24) e può essere associato a eventi avversi gastrointestinali (nausea e diarrea) con maggior frequenza;
- In uno studio di confronto tra gemeprost 0,5 mg e misoprostolo 800 mcg, misoprostolo è risultato essere più efficace (tasso di insuccessi con gemeprost: RR 2.86, 95%CI 1.14 - 7.18);
- Prostaglandine in dose unica verso somministrazione dilazionata: nessuna differenza.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli studi disponibili sull'associazione mifepristone/misoprostolo riportano effetti collaterali legati quasi esclusivamente alla somministrazione di misoprostolo. In particolare sono stati segnalati: dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, cefalea e febbre/brividi. Sono da considerarsi rare le complicanze gravi come emorragia che richiede trasfusione (0.1 - 0.2%) o endometriti (0.3 - 0.5%).⁵

2. la prescrizione deve avvenire sotto la responsabilità diretta e personale del prescrittore e previa informazione al paziente ed acquisizione del consenso informato (L. 94/98)

A livello regionale è stata prevista la consegna alla paziente, da parte del medico prescrittore, della nota informativa riportante tutte le informazioni relative all'IVG farmacologica, al profilo di assistenza, al trattamento farmacologico e del consenso informato. E' chiaramente specificato che la nota informativa non deve sostituire in alcun modo il colloquio con il medico.

Il consenso informato consta di due pagine: nella prima è riportata una descrizione generale della IVG e delle informazioni date alla paziente, mentre la seconda pagina riguarda la somministrazione di misoprostolo (trattandosi di un impiego off label).

L'estrema sintesi della seconda pagina ha indotto l'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia e la CPF di Bologna ad integrare ed ampliare il modello regionale nella sezione relativa al misoprostolo in modo da fornire maggiori informazioni alla paziente.

Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

1. le evidenze disponibili dimostrano l'efficacia di misoprostolo, in associazione a mifepristone, nell' IVG farmacologica se assunto entro i primi 49 giorni di amenorrea. Tale efficacia si basa sui risultati di studi di fase II;
2. rispetto a gemeprost, l'unico farmaco registrato in Italia in questo ambito, misoprostolo ha dimostrato di avere uguale efficacia ed un profilo di sicurezza migliore;
3. l'impiego di misoprostolo nella IVG farmacologica, in associazione a mifepristone, è previsto e definito nel documento tecnico scientifico "Profilo di assistenza per la donna che richiede l'IVG medica", elaborato dal gruppo di lavoro afferente alla Commissione Nascita e recepito dall'Assessorato Politiche per la Salute e anche dalla Commissione Regionale del Farmaco;
4. il consenso informato, prodotto a livello regionale, è molto sintetico per quanto concerne la sezione dedicata a misoprostolo.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili, del documento tecnico scientifico "Profilo di assistenza per la donna che richiede l'IVG medica" e delle considerazioni scaturite dalla discussione, la Commissione del Farmaco AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'impiego off label di misoprostolo, in associazione a mifepristone, a completamento dell'IVG farmacologica e ribadisce che il prescrittore dovrà acquisire il consenso informato da parte del paziente prima di iniziare la terapia.

Viene inoltre incaricata la Segreteria Scientifica di integrare il modello del consenso informato regionale ampliando la sezione dedicata al misoprostolo in modo tale da fornire maggiori informazioni alla paziente; tale consenso viene allegato al presente verbale.

Bibliografia:

1. Cytotec / Misodex. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion; London:RCOG; 2004
3. "Mifegyne-mifepristone" (EMA/H/A-31/693) Art.31 Bruxelles 18/6/07
4. Kulier R et al. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub3. aggiornata nel 2008
5. Meckstroth et al. Prostaglandins for first trimester termination. Best Practice & Res Clin Obst &Gynaecol 2003; 17:745-63

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

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

L – Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori

M – Sistema muscolo-scheletrico

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

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

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.

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

1. classe ATC L – Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori

- *busulfano ev*: non è in PTR, molto probabilmente perché è stato per molto tempo commercializzato all'estero; si decide di segnalarlo alla CRF in modo da poterlo inserire sia in PTR sia in PT AVEN;
- *bendamustina (Ribomustin)*, *streptozocina (Zanosar)*, *nimustina (ACNU)*, *floxuridina (Fudr)*, *teniposide (Vumon)*: si decide di non inserirli in PT AVEN;
- *fotemustina*: inserita in PT AVEN limitatamente al trattamento, in seconda linea, dei pazienti affetti da melanoma dopo fallimento della terapia con dacarbazina;
- *cladibrina*: si decide di inserirla in PT AVEN;
- *alemtuzumab*: inserito in PT AVEN limitatamente al trattamento, in seconda linea, dei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica 17b mutati;
- *abatacept*: inserito in PT AVEN in attesa delle raccomandazioni del gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia.

Oltre all'analisi dell'intera classe, è stata presa in considerazione la richiesta di inserimento del principio attivo:

- valutazione della richiesta di inserimento del principio attivo trabectedina **NON APPROVATO**

Yondelis® polvere per infusione ev da 0,25 mg o da 1 mg; classe H OSP1; L01CX01

Richiesta inviata da:

Dr. Vittorio Franciosi, U.O. Oncologia Medica - Dipartimento Polispecialistico di Medicina 1 dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Parma

Impiego proposto: sarcomi in progressione a chemioterapia di prima linea con antraciclina e ifosfamide o che non possono usufruire di tale terapia [...] in quanto mancano alternative terapeutiche.

Note dalla Segreteria Scientifica:

Trabectedina, un principio attivo prodotto da un invertebrato marino, è stata immessa in commercio in Italia nel marzo 2009 con l'indicazione nel "trattamento dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma" ed è previsto il monitoraggio intensivo AIFA (scheda AIFA on line).¹

Posologia: 1,5 mg/m² di superficie corporea da somministrare nell'arco di 24 ore e con un intervallo di circa 3 settimane tra un ciclo e l'altro. In scheda tecnica è prevista una premedicazione con 20 mg di desametasone ev circa 30 minuti prima dell'infusione sia per ridurre l'emesi che per limitare fenomeni tossici a carico del fegato e il controllo di alcuni indicatori della funzionalità epatica, renale e della riserva ematica.

Trabectedina è presente in PTR.

Il prezzo ex-factory di Yondelis® è di 479 € per il flacone da 0,25 mg e di 1.799 € per il flacone da 1 mg; il costo di un ciclo di terapia con trabectedina al dosaggio 1,5 mg/m² di superficie corporea ogni 3 settimane per un individuo di 1,7 m² è di circa 4.700 €.

Analisi delle evidenze disponibili:

L'EMA ha inserito nel maggio 2001 la trabectedina nell'elenco dei farmaci orfani; nel settembre 2007 ha rilasciato alla Pharma Mar S.A. l'autorizzazione alla sua immissione in commercio. Si tratta però di una autorizzazione in "circostanze eccezionali": infatti per questo principio attivo sono disponibili solamente studi di fase I e II, ma data la rarità della patologia (l'incidenza europea è di 4 casi ogni 100.000 abitanti/anno⁶) è stato ugualmente deciso di autorizzarne la commercializzazione.²

Nel 2003 EMA ha anche autorizzato trabectedina per il trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile, in associazione con doxorubicina liposomiale peghilata²; per tale indicazione in Italia è stata inserita nell'elenco dei farmaci erogabili secondo la legge 648/96.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Per quanto riguarda trabectedina sono disponibili solamente studi di fase I e II, non controllati; in dettaglio sono disponibili:

- uno studio di fase II randomizzato tra due diversi schemi di somministrazione del farmaco ³
- due studi di fase II ad un solo braccio ^{4,5}

Lo studio registrativo³ riportato nel dossier EMEA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di trabectedina nel sarcoma dei tessuti molli; si tratta di uno studio multicentrico di fase II, randomizzato, che ha arruolato 270 pazienti adulti affetti da liposarcoma (34,4%) o da leiomiomasarcoma (65,6%) localmente avanzato o metastatico, la cui patologia è progredita o recidivata dopo trattamento con antracicline e ifosfamide.

Trabectedina è stata somministrata alla dose di 1,5 mg/m² in infusione ev di 24 ore ogni 3 settimane (136 pz) oppure alla dose di 0,58 mg/m² una volta alla settimana in infusione ev di 3 ore per tre settimane di un ciclo di 4 settimane (134 pz).

L'endpoint primario di efficacia è il tempo alla progressione (TTP – time to progression); gli endpoint secondari la sopravvivenza libera da progressione (PFS - progression-free survival) e la sopravvivenza globale (OS - overall survival).

La mediana del TTP è stata 3,7 mesi verso 2,3 mesi (hazard ratio [HR], 0.734; 95% CI, 0.554 a 0.974; p = 0.0302) a favore del gruppo che ha assunto trabectedina in infusione ev di 24 ore ogni 3 settimane.

La mediana del PFS è stata di 3,3 mesi verso 2,3 mesi (HR 0.755; 95% CI, 0.574 a 0.992; p = 0.0418) a favore del gruppo che ha assunto trabectedina in infusione ev di 24 ore ogni 3 settimane, mentre non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella mediana della OS (13,9 mesi verso 11,8 mesi) (HR 0.843; 95% CI, 0.653 a 1.090; p = 0.1920).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, 12 pazienti hanno abbandonato lo studio a causa di eventi avversi correlati alla terapia. Il 5% dei pazienti è stato ricoverato a causa del trattamento.

Gli eventi avversi più comuni sono stati neutropenia, aumento delle concentrazioni di AST/ALT, astenia, nausea e vomito e si sono verificati con maggior frequenza con trabectedina in infusione ev di 24 ore ogni 3 settimane.

Per quanto riguarda gli altri due studi ad un solo braccio, il primo⁴, condotto in Europa, ha arruolato 54 pazienti che sono stati divisi in due gruppi a seconda del tipo di terapia precedentemente assunta; i pazienti erano affetti da leiomiomasarcoma (41%), liposarcoma o fibrosarcoma, il 93% dei quali con una progressione della malattia documentata.

Il secondo studio⁵, condotto in USA, ha incluso 36 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in progressione, già trattati con chemioterapia standard.

In entrambi trabectedina è stata somministrata alla dose di 1,5 mg/m² in infusione ev di 24 ore ogni 3 settimane.

Nello studio europeo la mediana del numero di cicli somministrati è 3 (range da 1 a 20); il 28% dei pazienti ha ricevuto almeno 6 cicli di terapia.

Principali risultati: il tasso di risposta tumorale parziale (PR) è del 3,7%; la mediana della PFS è stata di 1,9 mesi (range da 0,69 a 17,90 mesi) ed è risultata essere simile nei due gruppi. La mediana della OS è stata di 12,8 mesi (range da 0,69 a 33,77 mesi) e a 2 anni il tasso di sopravvivenza a 2 anni è del 30%.

Quattro pazienti non hanno concluso lo studio a causa degli eventi avversi correlati al trattamento (in due casi i pazienti sono deceduti).

Nello studio americano è stata osservata una risposta obiettiva in 3 pazienti (8%), di cui una risposta completa e due risposte parziali. Con un follow up mediano di 38,6 mesi 30 pazienti sono deceduti.

Gli eventi avversi più frequenti sono stati neutropenia (34% dei pazienti), leucopenia (43%), trombocitopenia grave (17%), nausea (15%) e vomito (6%) da lievi a moderati, astenia (69%).

Le Linee Guida ESMO 2008⁶ relative ai sarcomi dei tessuti molli, per quanto riguarda la terapia riportano le seguenti raccomandazioni:

- trabectedina è un'opzione in seconda linea [II, B];
- studi randomizzati hanno dimostrato che in seconda linea l'associazione gemcitabina + docetaxel è più efficace della gemcitabina da sola [II, D];
- gemcitabina, da sola, ha dimostrato di possedere un'attività antitumorale nella terapia del leiomiomasarcoma;
- dacarbazina ha mostrato una certa attività in seconda linea (maggiormente nel leiomiomasarcoma).

L'efficacia dell'associazione gemcitabina + docetaxel è stata valutata in numerosi studi di fase II, tra cui uno studio in aperto, senza confronto, che ha arruolato 34 pazienti ed uno studio di confronto diretto verso gemcitabina, che ha arruolato 122 pazienti affetti da sarcoma metastatico dei tessuti molli.^{7,8}

L'associazione gemcitabina + docetaxel non possiede però l'indicazione registrata nel trattamento dei sarcomi malgrado abbia dimostrato la superiorità rispetto alla monoterapia con gemcitabina e sia considerata negli Stati Uniti la terapia più impiegata nel trattamento in seconda linea dei sarcomi.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

1. non è chiaro quale sia l'entità del vantaggio della chemioterapia adiuvante nella terapia dei sarcomi dei tessuti molli, data la rarità di questa patologia ed i suoi numerosi istotipi;
2. l'efficacia di trabectedina è stata valutata esclusivamente in studi di fase I e II, di piccole dimensioni, non controllati, che rendono difficile stabilire l'efficacia del farmaco nella terapia dei sarcomi dei tessuti molli. La scarsità di studi disponibili ha comportato la sua autorizzazione all'immissione in commercio in "circostanze eccezionali", che implicano una rivalutazione annuale del rapporto beneficio-rischio da parte dell'EMA;
3. l'associazione gemcitabina + docetaxel è indicata dalle Linee Guida ESMO 2008 come un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento di seconda linea dei sarcomi dei tessuti molli; tale associazione non possiede però l'indicazione registrata in questa patologia.
Esistono pertanto due differenti opzioni terapeutiche, supportate da studi di fase II, una sola delle quali (gemcitabina + docetaxel) possiede uno studio di confronto diretto verso controllo attivo. Infine non è chiaro il motivo per cui trabectedina non sia stata confrontata con l'associazione gemcitabina + docetaxel.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

sulla base delle evidenze disponibili, delle considerazioni scaturite dalla discussione ed in attesa di ulteriori dati riguardo l'efficacia di trabectedina nella terapia in seconda linea dei sarcomi dei tessuti molli, la Commissione del Farmaco AVEN **NON APPROVA** l'inserimento di trabectedina in PT AVEN.

Bibliografia:

1. Yondelis. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Yondelis. EPAR Revision 5 (13/01/2010)
3. Demetri et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *JCO* 2009; 27 (25): 4188 - 96
4. Yovine et al. Phase II Study of Ecteinascidin-743 in Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma Patients. *JCO* 2004; 22:890-9.
5. Garcia-Carbonero et al. Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients With Progressive Sarcomas of Soft Tissues Refractory to Chemotherapy. *JCO* 2004; 22: 1480-90.
6. Casali P.G. et al. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii89 – ii93.
7. Maki R.G. et al. Randomized Phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *JCO* 2007; 25: 2755 - 2763
8. Hensley M.L. et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *JCO* 2002; 20: 2824 - 2831

2. classe ATC M – Sistema muscolo-scheletrico

Dall'analisi della classe le principali decisioni assunte dalla CF AVEN sono le seguenti:

- *indometacina, diclofenac sodico, naprossene e ketoprofene sodico nella formulazione rettale*: si decide di non inserirli in PT AVEN in quanto non presenti in PTR;
- attivare il gruppo di lavoro AVEN "farmaci anestesiolgici" per la valutazione dei *miorilassanti ad azione periferica* in quanto esiste una situazione eterogenea tra le singole Province AVEN ed anche 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 la classe ATC N per la prossima riunione.

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

Nelle riunioni del 12/11/2009 e del 16/12/2009 la CRF ha deciso di inserire in PTR i seguenti principi attivi:

- C02KX02 Ambrisentan os H OSP2
- C02KX03 Sitaxentan os H OSP2
- G03XB01 Mifepristone os H OSP1 (in coerenza con il documento tecnico scientifico "Profilo di assistenza per la donna che richiede l'IVG medica", elaborato dal gruppo di lavoro afferente alla Commissione Nascita di cui alla

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

DGR 1013/2009 ed allegato alla nota PG/2009/294321 del 24 dicembre 2009 inviata dall'Assessore Giovanni Bissoni ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna)

- J05AG04 Etravirina os H OSP2 RMP per il quale è stata prodotta la relativa scheda.

E' stata anche approvata l'estensione dell'indicazione per Cetuximab nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica.

Non è stato inserito in PTR il principio attivo Paliperidone per il quale è stata prodotta la relativa scheda.

VI. Presentazione dei dati complessivi dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica

Per ragioni di tempo, data la rilevanza dell'argomento si decide di rimandarlo alla prossima riunione.

VII. Varie ed eventuali:

- Richiesta di chiarimenti in merito alla possibilità di prescrivere principi attivi non inseriti in PT AVEN:

con particolare riferimento all'aliskiren viene richiesto un chiarimento sulla possibilità di prescrizione per singoli casi eccezionali, pur concordando sulla opportunità di non introdurlo in prontuario AVEN. Sottolineato che tale tipo di situazione è prevista dal Regolamento ed esplicitata nell'Allegato 3 intitolato "*Eccezioni prescrittive e relativi percorsi operativi per le richieste di farmaci non presenti in PT AVEN*".

In caso di richiesta procrastinabile e non urgente di un farmaco presente in PTR e non presente in PT AVEN (perché in attesa di valutazione dalla CF AVEN o perché valutato e non inserito), la Farmacia Interna dell'Azienda in cui il medico lavora dovrà inviare tale richiesta al Nucleo Operativo Provinciale di pertinenza, che si esprimerà in merito.

Inoltre se la richiesta riguarda un farmaco prescrivibile mediante scheda AIFA on line, il medico prescrittore dovrà prendere contatti con la Farmacia Interna e motivare tale necessità.

La riunione si chiude alle 18.30

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.

ALLEGATO

**CONSENSO ALLA INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA
PER VIA FARMACOLOGICA**

Io sottoscritta _____

Nata il _____ a _____

Dichiaro che il medico curante dott./prof. _____

mi ha fornito, in approfondito colloquio ed attraverso la consegna di materiale informativo, informazioni adeguate sulla natura degli interventi idonei ad interrompere la gravidanza, come da me richiesto, sulle loro conseguenze, rischi e controindicazioni, anche al fine di permettermi di scegliere se interrompere la gravidanza attraverso un intervento chirurgico ovvero con un trattamento farmacologico a base di mifepristone e misoprostolo.

Dal momento che ho espresso la mia preferenza per il ricorso ad un trattamento farmacologico, sono stata informata in particolare:

- degli accertamenti cui sarò sottoposta preventivamente e dei controlli successivi al trattamento farmacologico che saranno necessari per verificare lo stato della mia gravidanza;
- delle modalità con cui verrà effettuata la interruzione farmacologica della gravidanza, del meccanismo d'azione e dei possibili rischi che l'assunzione di questi farmaci può comportare;
- del fatto che, in alcuni casi il trattamento cui sarò sottoposta potrebbe non comportare la interruzione della gravidanza;
- del fatto che posso decidere di sospendere il trattamento in qualsiasi momento;
- del fatto che, se la gravidanza dovesse continuare dopo il trattamento con mifepristone e misoprostolo, esiste la possibilità di malformazioni congenite. In questo caso, considererò con il mio medico curante le diverse possibilità, che comprendono anche la interruzione chirurgica della gravidanza;
- del fatto che dovrò presentarmi in ospedale per tre giorni consecutivi per l'assunzione dei farmaci e per un successivo controllo 14 giorni dopo l'assunzione del mifepristone, per valutare le mie condizioni di salute e lo stato della mia gravidanza;
- del fatto che dovrò immediatamente segnalare all'ospedale, attraverso il numero di telefono che mi è stato comunicato, l'eventuale comparsa dei problemi che mi sono stati indicati come possibili rischi associati alla assunzione dei farmaci.

Firma della Signora

Confermo di aver fornito alla Signora adeguate informazioni sul trattamento e ritengo che queste siano state comprese

Firma del Medico

Prescrizione di Misoprostolo 400 mcg

1a. Foglio informativo / 1b. Consenso Informato

1a. Foglio informativo

Misoprostolo è una sostanza medicinale registrata in Italia per la prevenzione e il trattamento delle ulcere duodenali e gastriche.

Nel suo caso misoprostolo 400 mcg per via orale sarà utilizzato insieme a mifepristone per una indicazione terapeutica non prevista dalla scheda tecnica e quindi non autorizzata in Italia: l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso trattamento farmacologico. Questo ci impone di acquisire il suo consenso alla somministrazione.

La dose di misoprostolo 400 mcg che ci proponiamo di somministrarLe si è dimostrata sicura. Le reazioni avverse riscontrate nel corso di studi clinici condotti su più di 15.000 pazienti sono state principalmente a carico del sistema gastrointestinale. Le reazioni avverse riscontrate con un'incidenza pari all'1% sono state: diarrea, dolore addominale, flatulenza, dispepsia, mal di testa, vomiti, stipsi e capogiri. Per una informazione più completa sulle caratteristiche del farmaco le consegniamo la scheda tecnica della specialità medicinale Cytotec, predisposta dal produttore e approvata, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Anche se l'utilizzo di misoprostolo non è previsto per tale indicazione, la informiamo che

- non sono disponibili in commercio farmaci registrati per questa indicazione terapeutica con la stessa efficacia e sicurezza del misoprostolo;
- sono disponibili dati favorevoli di sperimentazioni cliniche che dimostrano la sua efficacia e sicurezza in associazione a mifepristone per tale uso;
- misoprostolo è utilizzato per l'interruzione di gravidanza anche in altri paesi europei;
- la relazione annuale dell'agenzia Europea per i medicinali pubblicata a giugno 2008 conferma l'efficacia dell'associazione mifepristone-misoprostolo fino al 49° giorno;
- seppure raramente il trattamento farmacologico cui sarà sottoposta potrebbe non portare all'interruzione di gravidanza ed esiste la possibilità che misoprostolo comporti gravi danni per il feto. In caso di fallimento del trattamento farmacologico le sarà pertanto proposta l'interruzione chirurgica della gravidanza.

E' indispensabile che chi assume trattamenti farmacologici per l'interruzione di gravidanza segua le istruzioni riportate nel documento **"CONSENSO ALLA INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA PER VIA FARMACOLOGICA"** che Lei ha liberamente scelto di sottoscrivere.

Prima di firmare il documento di consenso informato per l'assenso al trattamento con misoprostolo in associazione a mifepristone Lei ha la possibilità di porre al medico tutte le domande che crede su tutto ciò che non le è chiaro.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

1.b Consenso Informato alla somministrazione di Misoprostolo 400 mcg per via orale

Io sottoscritto _____

dichiaro che:

- ho letto e compreso tutte le informazioni riportate nel foglio informativo sull'utilizzo di misoprostolo 400 mcg nell'interruzione volontaria di gravidanza che mi è stato consegnato e illustrato;
- ho avuto l'opportunità di porre tutte le domande che ho ritenuto utili per una migliore comprensione delle informazioni ed ho ricevuto risposte esaurienti;
- acconsento a che mi sia somministrato misoprostolo 400 mcg per via orale in associazione a mifepristone al fine di interrompere volontariamente la gravidanza.

data _____

Firma della persona che assumerà il trattamento

Firma del medico
