

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 18 aprile 2011

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

OGGETTO: Verbale riunione 22/03/2011 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Maria Barbagallo, Lina Bianconi, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Giovanni Maria Centenaro, Silvia Chiesa, Carlo Coscelli, Roberto Esposito, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Anna Maria Marata, Nicola Magrini, Mauro Miselli, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Angelo Benedetti, Giovanni Bologna, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giorgio Cioni, Mauro De Rosa, Sergio Maccari, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi.

Sono presenti Silvia Borghesi, Silvia Bessi, Anna Zuccheri, Enrico Damonti, Federica Gradellini, Enrica Lavezzini e Roberta Giroladini, in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 22 Febbraio 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 delle riunioni del 22 febbraio 2011

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- romiplostim
- vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato (Menveo®)
- macrogol (3350) + sodio solfato + sodio cloruro + potassio cloruro + acido ascorbico + sodio ascorbato (Moviprep®)

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

IV. Varie ed eventuali

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

I. Approvazione del verbale della riunione del 22 febbraio 2011

Il verbale viene approvato all'unanimità.

Per quanto riguarda la decisione assunta nella riunione del 22 febbraio di NON inserire nel PT AVEN le associazioni precostituite di sitagliptin e vildagliptin con metformina, viene osservato che:

- tale decisione deve tenere conto del fatto che attualmente diversi pazienti (circa un migliaio) sono in trattamento con una di queste associazioni, in quanto hanno iniziato ad assumerle durante il periodo di monitoraggio AIFA in cui le associazioni sono state incluse nei PT locali o comunque acquistate per la distribuzione diretta dai Servizi farmaceutici. Si propone, pertanto, di richiedere ai Servizi farmaceutici di proseguire l'erogazione delle associazioni limitatamente ai pazienti già in trattamento
- il prezzo d'acquisto ospedaliero per le associazioni è lo stesso di sitagliptin e vildagliptin da soli e l'uso delle associazioni consente, pertanto, di risparmiare il costo addizionale seppur piccolo della metformina, altrimenti da sostenere se i 2 principi attivi vengono somministrati separatamente

Relativamente alla necessità di somministrare dosi aggiuntive di metformina in alcuni pazienti, viene puntualizzato che la metformina (MTF) viene mediamente somministrata alla dose di 2 grammi al giorno suddivisi in 2 somministrazioni.

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, la posologia giornaliera di MTF, da sola o in associazione con altri antidiabetici orali, è, inizialmente, di 500-850 mg 2 o 3 volte al giorno. Successivamente la posologia va adeguata in base alla glicemia. La dose massima è di 3 grammi al giorno.

Di fatto, l'utilizzo delle associazioni precostituite con sitagliptin o vildagliptin limita a 2 le somministrazioni giornaliere di MTF e comporta nei pazienti che, nella realtà clinica, assumono oltre 2 grammi/die del farmaco

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

di aggiungere una terza dose, analogamente a quanto il paziente farebbe se assumesse la MTF separatamente dall'incetina.

Alla luce di queste considerazioni si ritiene di mantenere la decisione assunta nella riunione del 22 febbraio us e di prevedere una rivalutazione delle associazioni precostituite di sitagliptin e vildagliptin con metformina, anche alla luce di quanto emergerà dai lavori del Gruppo AVEN farmaci diabetologici che è in fase di costituzione.

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- romiplostim **APPROVATO**

Nplate[®], 250 mcg + solvente in siringa preriempita da 0,72 ml e 500 mcg polvere + solvente in siringa preriempita da 1,2 ml per uso sottocutaneo, Classe H RR, B02BX04

Sono pervenute due richieste di inserimento da:

- Dr.ssa Francesca Re – U.O. Ematologia Azienda Ospedaliero-universitaria di Parma (ottobre 2010)
- Prof. Roberto Marasca – U.O. Ematologia Azienda Ospedaliero-universitaria di Modena (aprile 2010)
 - Le indicazioni per cui ne viene proposto l'inserimento in PT AVEN coincidono con le indicazioni registrate.

Le motivazioni addotte per la richiesta sono le seguenti:

- le terapie sinora previste per la PTI dimostrano un'efficacia transitoria, effetti collaterali gravi e scarso mantenimento della risposta clinica
- non è stata finora disponibile alcuna terapia per la gestione della PTI refrattaria alla splenectomia o in cui esistano controindicazioni alla sua esecuzione

La posologia proposta coincide con quella registrata: la dose iniziale è di 1mcg/kg alla settimana; le dosi successive vanno aggiustate in base alla conta piastrinica, con incrementi settimanali di 1 mcg/kg, fino a quando il paziente raggiunge una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. La dose settimanale massima è di 10 $\mu g/kg$.

Entrambe le richieste riportano una stima del numero di pazienti da trattare all'anno, pari a 2 nella prima richiesta e a poche unità / anno per la seconda.

Note della Segreteria Scientifica:

Nplate[®] è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 04/02/2009 ed è in commercio in Italia da marzo 2010.

Il farmaco è autorizzato per l'impiego "in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati, refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline)" e "come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non-splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato."¹

La porpora trombocitopenica idiopatica (PTI, porpora trombocitopenica autoimmune o morbo di Werlhof) è una malattia autoimmune acquisita caratterizzata da piastrinopenia dovuta a distruzione periferica delle piastrine mediata da anticorpi. Anche la ridotta produzione di piastrine potrebbe avere un ruolo nella malattia. All'esordio possono comparire ematomi, metrorragie, epistassi o gengivorragie; mentre le manifestazioni più gravi come le emorragie cerebrali sono rare.²

Attualmente, in Italia sono autorizzati per il trattamento della PTI i farmaci: azatioprina (PTI refrattaria), corticosteroidi (es. prednisone) e immunoglobuline umane normali. La splenectomia può risultare utile in alcuni pazienti.

Anche altri farmaci, tra cui ciclofosfamide, vincristina, ciclosporina, danazolo, rituximab e acido tranexamico sono stati studiati nei casi refrattari ma al momento non sono autorizzati per questa indicazione.²

Il romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (peptibody) che, legandosi al recettore per la trombopoietina, stimola lo sviluppo dei megacariociti, con conseguente produzione di piastrine.¹

La posologia riportata in scheda tecnica è di una dose iniziale di 1mcg/kg. Successivamente la posologia viene aggiustata sulla base della conta piastrinica, mediante aumenti di 1 mcg/kg/settimana, fino a quando il paziente raggiunge una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. La conta piastrinica deve essere controllata settimanalmente, fino a quando non si è raggiunta una conta piastrinica stabile (almeno $50 \times 10^9/L$ per almeno 4 settimane senza aggiustamenti della dose). Successivamente, si deve controllare la conta piastrinica con cadenza mensile. La dose settimanale massima è di 10 $\mu g/kg$.¹

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Il prospetto seguente riassume lo schema di somministrazione del farmaco sulla base dei livelli delle piastrine circolanti:

Conta piastrinica ($\times 10^9/l$)	Azione
< 50	Aumentare la dose unica settimanale di 1 mcg/kg
> 150 per 2 settimane consecutive	Ridurre la dose unica settimanale di 1 mcg/kg
> 250	Non somministrare, valutare la conta piastrinica ogni settimana. Dopo che la conta piastrinica è scesa a $< 150 \times 10^9/L$, riprendere la somministrazione con una dose unica settimanale ridotta di 1 mcg/kg.

La somministrazione di romiplostim deve essere interrotta se il valore piastrinico non aumenta a un livello sufficiente per evitare sanguinamenti clinicamente importanti dopo quattro settimane di terapia con romiplostim alla dose settimanale di 10 mcg/kg.¹

La scheda tecnica riporta, inoltre, che i pazienti devono essere sottoposti periodicamente a valutazione clinica ed il proseguo del trattamento deve essere deciso su base individuale dal medico che segue il trattamento.¹

Romiplostim è stato incluso in PTR a gennaio 2011, con prescrizione vincolata alla compilazione di una RMP ad hoc.²

Per quanto concerne i costi:

- 1 fiala di romiplostim da 250 mcg costa (costo ospedaliero) 568 €
- 1 fiala di romiplostim da 500 mcg costa (costo ospedaliero) 1.137 €

La tabella seguente riporta i costi settimanale e di un anno di terapia con romiplostim per un paziente del peso di 80 kg alle posologie medie impiegate negli RCT che hanno valutato l'efficacia del farmaco:

Paziente kg 80		
Dose	Costo settimanale	Costo annuo
3mcg/kg (Kuter DJ et al. 2008 pz splenectomizzati)	€ 568	€ 29.536
2 mcg/kg (Kuter DJ et al. 2008 pz non splenectomizzati)	€ 568	€ 29.536
5.9 mcg/kg (Bussel JB et al 2009)	€ 1137	€ 59.124

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 5 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.³⁻⁷ Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati PubMed e Cochrane Library, sono stati identificati 13 RCT, mentre non è stata reperita alcuna revisione sistematica.^a

Due RCT multicentrici, di disegno analogo, in doppio cieco, durati 6 mesi, hanno valutato efficacia e sicurezza di romiplostim rispetto al placebo su un totale di 125 pazienti adulti con porpora trombocitopenica idiopatica (PTI), splenectomizzati (63 pazienti) o non splenectomizzati (62 pazienti).⁸

I risultati sono stati presentati cumulativamente in un unico report per i 2 RCT.

I criteri di arruolamento comprendevano una conta piastrinica media inferiore a $30 \times 10^9/L$ (nessun paziente doveva avere una conta superiore a $35 \times 10^9/L$), l'assenza di neoplasie maligne attive o di una storia di disordini dell'emopoiesi, una creatininemia inferiore a 176,8 micromol/L, una bilirubinemia non superiore a 1,5 volte il limite superiore di normalità, livelli di emoglobina pari ad almeno 90 g/dl.

I pazienti potevano essere in trattamento con dosi stabili di corticosteroidi, azatioprina o danazolo, mentre dovevano essere trascorse:

- almeno 2 settimane dall'interruzione del trattamento con Ig normali ev o Ig anti-D

^a Stringhe utilizzate per la ricerca su PubMed: romiplostim[MeSh].

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- almeno 14 settimane dall'interruzione del trattamento con con rituximab
- almeno 8 settimane dall'interruzione del trattamento con agenti alchilanti
- almeno 4 settimane dall'interruzione di altri trattamenti per la PTI

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- romiplostim, secondo il seguente schema posologico:

dose iniziale: 1 mcg/kg

dosi successive: incrementate per raggiungere i livelli target di piastrine (tra $50 \times 10^9/L$ e $200 \times 10^9/L$) con aumenti di:

- 2 mcg/kg **alla settimana** se la conta era minore o uguale a $10 \times 10^9/L$
- 2 mcg/kg **ogni 2 settimane** se la conta era tra $11 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$

mantenimento (al raggiungimento di una conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$: il dosaggio veniva:

- aumentato di 1mcg/kg/settimana nei pazienti con conta iniziale minore o uguale a $10 \times 10^9/L$
- aumentato di 1 mcg/kg ogni 2 settimane se la conta era tra $11 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$
- ridotto di 1 mcg/kg dopo 2 settimane consecutive in cui la conta si era mantenuta tra $201 \times 10^9/L$ e $400 \times 10^9/L$
- interrotto se la conta era superiore a $400 \times 10^9/L$; la terapia veniva ripristinata quando la conta scendeva al di sotto di $200 \times 10^9/L$ e le dosi successive venivano ridotte di 1 mcg/kg

Il dosaggio massimo somministrabile di romiplostim era di 15 mcg/kg.

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta piastrinica duratura definita come: almeno 6 risposte settimanali (rappresentate da una conta piastrinica tra $50 \times 10^9/L$ e $200 \times 10^9/L$) nelle ultime 8 settimane di terapia.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati da: risposta piastrinica transitoria (4 o più risposte settimanali da sett 2 a 25); frequenza di risposta piastrinica (duratura + transitoria); numero di risposte settimanali; proporzione di pazienti che necessitavano di terapia di salvataggio; frequenza e durata della risposta piastrinica con una dose stabile di farmaco.

Complessivamente 23 pazienti (12 splenectomizzati e 11 non splenectomizzati) trattati con romiplostim e 16 pazienti (6 splenectomizzati e 10 non splenectomizzati) trattati con placebo hanno assunto in concomitanza un corticosteroide, azatioprina e/o danazolo per il trattamento della PTI.

Il dosaggio medio a cui il farmaco è stato utilizzato è stato di 3 mcg/kg nei pazienti splenectomizzati, mentre nei pazienti non splenectomizzati è stato di 2 mcg/kg.

In entrambi gli studi, romiplostim è risultato significativamente più efficace del placebo nell'indurre una risposta piastrinica duratura nelle ultime 8 settimane di trattamento (**esito primario**):

- pazienti splenectomizzati: hanno risposto 16/42 pazienti (ovvero il 38%) randomizzati a romiplostim vs 0/21 randomizzati a placebo (differenza: 38%, 95% CI da 23,4 a 52,8)
- pazienti non splenectomizzati: hanno risposto 25/41 pazienti (ovvero il 61%) randomizzati a romiplostim vs 1/21 (ovvero il 5%) randomizzati a placebo (differenza: 56%, 95% CI da 38,7 a 73,7).

Inoltre, romiplostim ha indotto una risposta piastrinica transitoria (**esito secondario**) in 17/42 (40%) dei pazienti splenectomizzati e 11/41 (27%) dei pazienti non splenectomizzati.

La frequenza complessiva di risposta piastrinica (**esito secondario**) con romiplostim è risultata pari all'88% (36/41 pazienti) vs 14% (3/21 pazienti) con placebo nei pazienti non splenectomizzati e al 79% (33/42 pazienti) vs nessun paziente con placebo nei pazienti splenectomizzati.

Il numero medio di risposte settimanali è stato significativamente maggiore con romiplostim, sia nei pazienti splenectomizzati che nei non splenectomizzati: rispettivamente, $12,3 \pm 1,2$ settimane con romiplostim vs $0,2 \pm 0,1$ con placebo nei pazienti splenectomizzati e $15,2 \pm 1,2$ settimane con romiplostim vs $1,3 \pm 0,8$ con placebo nei pazienti non splenectomizzati.

Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con placebo ha necessitato del ricorso alla terapia di salvataggio per aumentare la conta piastrinica al fine di prevenire o trattare un sanguinamento sia tra i pazienti splenectomizzati che tra i non splenectomizzati: rispettivamente il 57,1% dei pazienti con placebo vs 26,2% dei pazienti con romiplostim tra gli splenectomizzati e il 61,9% dei pazienti con placebo vs il 17,1% con romiplostim nei non splenectomizzati.

Complessivamente, il 95% dei pazienti a cui è stato somministrato placebo e il 100% dei pazienti con romiplostim ha segnalato la comparsa di eventi avversi; la frequenza è stata sovrapponibile nei pazienti splenectomizzati e non splenectomizzati.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La frequenza di sanguinamenti gravi è stata del 12% con placebo e del 7% con romiplostim; in tutti i casi i pazienti avevano una conta piastrinica inferiore a $20 \times 10^9/L$.

In un paziente splenectomizzato trattato con romiplostim, nel corso del trattamento con il farmaco, è stato riportato un incremento reversibile dei livelli midollari di reticolina.

Nessun paziente è risultato positivo per anticorpi anti-romiplostim o anti-trombopoietina.

Uno studio di estensione in aperto, ancora in corso, ha arruolato i pazienti provenienti dai 2 studi sopra descritti in cui la conta piastrinica era \leq a $50 \times 10^9/L$ al termine degli studi.⁹ Lo studio ha lo scopo di valutare la sicurezza ed efficacia a lungo termine del trattamento con romiplostim. Tutti i pazienti sono stati trattati con romiplostim, indipendentemente dal fatto che avessero assunto il farmaco o il placebo nello studio di provenienza. Il dosaggio iniziale somministrato è stato di 1 mcg/kg nei pazienti che precedentemente avevano ricevuto placebo o per i quali erano trascorse più di 24 settimane dall'ultima dose ricevuta del farmaco; negli altri il dosaggio iniziale è coinciso con quello ricevuto nello studio di provenienza. Successivamente, la dose settimanale è stata adattata in base alla conta piastrinica.

L'efficacia è stata valutata in termini di risposta piastrinica (definita come una conta piastrinica pari ad almeno $50 \times 10^9/L$ e come il raddoppio della conta piastrinica rispetto all'ingresso nello studio senza che si sia reso necessario il ricorso a terapia di salvataggio nelle precedenti 8 settimane) e di percentuale di pazienti che ha ridotto o interrotto il trattamento con altri farmaci per la PTI.

Attualmente sono stati pubblicati i risultati dello studio a 156 settimane.

La dose media di romiplostim somministrata è stata di $5,9 \pm 3,9$ mcg/kg (range 1-17 mcg/kg) e la durata media del trattamento è stata di $68,5 \pm 39,4$ settimane (range 1-156).

Dei 142 pazienti arruolati, 18 non hanno raggiunto una risposta piastrinica. Otto di questi 18 pazienti hanno interrotto il trattamento e sono usciti dallo studio dopo una mediana di 130 giorni, per diverse cause (tra questi pazienti, 1 è deceduto per IMA), mentre gli altri 10 hanno proseguito il trattamento.

La conta piastrinica media è aumentata rapidamente nelle prime 4 settimane e, successivamente, ha continuato ad aumentare anche se meno rapidamente, fino alla settimana 16, dopo di che si è mantenuta nell'intervallo $61-149 \times 10^9/L$ fino alla settimana 144.

Nel 30% dei pazienti è stata raggiunta una risposta piastrinica dopo la prima dose e nel 51% dopo la terza dose. Successivamente e fino alla settimana 144, tra il 47% e il 74% dei pazienti ha dimostrato una risposta piastrinica.

Complessivamente, il 36% dei pazienti ha fatto ricorso alla terapia di salvataggio durante lo studio.

Dei 32 pazienti che stava utilizzando altri farmaci per la PTI all'ingresso nello studio, il 50% ne aveva interrotto l'assunzione al momento in cui è stato steso il report relativo allo studio e il 34% aveva ridotto il dosaggio di almeno il 25%.

Il 31% dei pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi gravi, tra cui trombocitopenia (10 pazienti), aumento dei livelli di reticolina nel midollo (5 pazienti), insufficienza cardiaca congestizia (3 pazienti), emorragia vaginale (1 paziente) TVP (1 paziente) e gammopatia monoclonale di significato incerto (1 paziente). Oltre ai 5 casi gravi, sono stati riportati dai pazienti altri 3 casi di aumento della reticolina midollare, di cui 1 è stato giudicato non grave e 2 non sono stati classificati tra gli eventi avversi.

Gli eventi avversi gravi hanno determinato l'interruzione del trattamento in 5 casi.

Discussione:

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

- la PTI è una patologia autoimmune ad andamento temporale oscillante, con una mortalità inferiore all'1%, imputabile ad emorragie gravi in organi vitali (es. emorragia intracranica) che sono, tuttavia, rare.
- gli studi che hanno valutato romiplostim hanno utilizzato come esito di efficacia gli effetti sulla conta piastrinica, un esito surrogato, mentre non sono stati valutati gli effetti sui sanguinamenti che rappresentano il problema principale nei pazienti affetti da PTI, né è stato valutato se le piastrine nuove prodotte in seguito alla stimolazione dei megacariociti da parte del farmaco conservino le loro proprietà aggreganti
- inoltre, negli studi che hanno valutato romiplostim, il farmaco è stato confrontato con placebo, nonostante siano disponibili altri trattamenti attivi per la PTI (es. corticosteroidi, azatioprina)
- attualmente romiplostim è inserito in PTR con prescrizione vincolata alla redazione di RMP, in attesa che il GReFO ne definisca l'uso, anche in rapporto ad eltrombopag, l'altro farmaco con indicazione nel trattamento della PTI recentemente commercializzato.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Per quanto riguarda la **sicurezza**, rimane incerto il significato clinico dell'aumento dei livelli della reticolina midollare. La fibrosi midollare, infatti, si associa alla formazione nel midollo di depositi permanenti di reticolina. Negli studi che hanno valutato romiplostim gli aumenti dei livelli midollari di questa sostanza sono stati transitori e reversibili alla sospensione del farmaco. Tuttavia si tratta di studi brevi, in rapporto alla durata che avrebbe il trattamento nella pratica clinica, dato che la PTI è una patologia cronica.

Inoltre, durante la fase di sorveglianza postmarketing, sono stati segnalati casi di trombosi venosa portale in pazienti con PTI associata ad insufficienza epatica che hanno portato a rivedere la posologia del farmaco ed a raccomandarne l'utilizzo in pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa solo se il beneficio atteso supera il rischio di trombosi.¹⁰

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione, è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN di romiplostim, **con prescrizione vincolata alla approvazione della RMP da parte del NOP di competenza.**

Nel decidere a favore dell'inserimento in PT AVEN di romiplostim, la CF AVEN ne propone un monitoraggio attivo della prescrizione da parte dei NOP al fine di verificarne l'appropriatezza d'impiego e programma una valutazione dei risultati del monitoraggio da eseguire nella seduta della CF AVEN di settembre 2011.

Bibliografia

1. Nplate®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso marzo 2011).
2. Romiplostim e Modello di richiesta motivata personalizzata. Doc PTR n. 124. Gennaio 2011.
3. Romiplostim. IsF agosto 2010.
4. Romiplostim. Scheda UVEF luglio 2010.
5. Romiplostim. Dialogo sui Farmaci 2010.
6. Romiplostim. Rev Prescr 2009; 29: 655.
7. Two new drugs for chronic ITP. Med Lett 2009; 51:10-1.
8. Kuter DJ et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:395-403.
9. Bussel JB et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood. 2009; 13:2161-2171.
10. Romiplostim. Nota informativa importante. AIFA dicembre 2010.

- vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato (Menveo®) **APPROVATO**

Menveo® polvere e soluzione per soluzione iniettabile, 1 flaconcino di polvere + 1 siringa da 0,5 ml, Classe C, RR, ATC J07AH

E' pervenuta una richiesta di inserimento in PT AVEN da:

- Dr.ssa Anita Capra U.O Malattie infettive- AUSL PC

L'indicazione per cui ne viene proposto l'inserimento in PT AVEN coincide con quella registrata, ovvero utilizzo per l'immunizzazione di soggetti ad alto rischio di contrarre l'infezione da uno dei ceppi di meningococco presenti nel vaccino.

Le motivazioni addotte dal richiedente sono le seguenti:

- il vaccino non necessita di richiami periodici, con risparmio di dosi ed effetti collaterali, nonché di perdita di efficacia per ripetute dosi.

La posologia proposta coincide con quella registrata, ovvero una dose per via intramuscolare.

Il richiedente stima un fabbisogno del vaccino pari a 300 dosi all'anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Menveo® è un vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato, contenente per dose:

Oligosaccaride gruppo meningococcico A 10 mcg
Oligosaccaride gruppo meningococcico C 5 mcg
Oligosaccaride gruppo meningococcico W135 5 mcg
Oligosaccaride gruppo meningococcico Y 5 mcg

coniugati in proporzione variabile alla proteina di *Corynebacterium diphtheriae* CRM197¹

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

E' stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 15 marzo 2010 ed è in commercio in Italia dalla seconda metà di settembre 2010.

E' registrato per l'immunizzazione attiva di adolescenti (dall'età di 11 anni) e adulti a rischio di esposizione ai gruppi A, C, W-135 e Y di *Neisseria meningitidis* per impedire l'insorgenza di patologie invasive¹.

Per quanto concerne l'impiego nell'adulto, la scheda tecnica riporta che "i dati relativi a soggetti di età compresa tra 56 e 65 anni sono limitati e i dati relativi a soggetti con più di 65 anni sono assenti".

La posologia autorizzata è di una dose singola da 0,5 ml, per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide. Secondo la scheda tecnica necessità e tempistiche di una dose eventuale di richiamo non sono state ancora determinate.

E' possibile somministrare il vaccino in concomitanza con i vaccini anti difto-tetanico-pertossico acellulare (Tdap), da solo oppure Tdap e vaccino quadrivalente contro il papilloma virus (tipi 6, 11, 16 e 18), utilizzando, però, sedi d'iniezione distinte¹.

Il Servizio di Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna, con propria Nota², ha definito le indicazioni e le modalità per l'erogazione di Menveo[®] presso gli Ambulatori Vaccinali delle Aziende USL della Regione.

Di seguito vengono riportate le categorie di pazienti per i quali si raccomanda l'uso del vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato²:

- viaggiatori che si recano in zone endemiche o epidemiche (es. Africa subsahariana) o in altri paesi extra europei con recrudescenza epidemica meningite.
- studenti che si recano in USA, specie se alloggiano in college o campus universitari
- pellegrini che si recano alla Mecca per i quali il vaccino è obbligatorio per ottenere il visto
- viaggiatori in aree extraeuropee pur a limitato rischio che desiderano la protezione contro la meningite meningococcica
- prevenzione di casi secondari nel caso di focolai epidemici, se l'agente eziologico appartiene ad un sierogruppo contenuto nel vaccino

Nella tabella vengono, inoltre, riportate le categorie di pazienti per i quali è prevista l'erogazione gratuita di vaccini meningococcici in Emilia Romagna:²⁻⁵

VACCINO	CATEGORIE DI PZ IN CUI L'EROGAZIONE GRATUITA
MENJUGATE[®] Meningococcico gruppo C coniugato	- Soggetti asplenicici anatomici e/o funzionali, con deficit delle componenti terminali del complemento, altre gravi patologie ³ - Bambini 12-15 mesi e ragazzi di 16 anni ⁴
MENCEVAX[®] Vaccino meningococcico polisaccaridico tetravalente	- Soggetti asplenicici anatomici e/o funzionali, deficit delle componenti terminali del complemento, altre gravi patologie ³ - Viaggiatori impegnati in progetti di cooperazione umanitaria in Paesi a rischio di Meningite meningococcica ⁵
MENVEO[®] Meningococcico tetravalente coniugato	- Soggetti asplenicici anatomici e/o funzionali, deficit delle componenti terminali del complemento, altre gravi patologie ^{2,3} - Viaggiatori impegnati in progetti di cooperazione umanitaria in Paesi a rischio di Meningite meningococcica ⁵ - Se usato per prevenire l'estensione di un focolaio sostenuto da un ceppo contenuto nel vaccino, diverso dal C ²

Il costo al pubblico (IVA inclusa) di Menveo[®] è di 88 € a confezione. Il costo SSR è di 40 € (iva esclusa). Nel caso di vaccinazione effettuata presso un ambulatorio vaccinale di un'Azienda USL della RER, il costo complessivo a carico dell'utente è pari a 58,50 €, ovvero al costo del vaccino + IVA 10% +14.50 € di ticket per la prestazione ambulatoriale.

La Tabella seguente riporta un confronto fra i costi dei vari vaccini meningococcici per il SSR:

VACCINO	COSTO SSR
MENJUGATE[®] (Meningococcico gruppo C coniugato)	8,37 €
MENCEVAX[®] (Meningococcico polisaccaridico tetravalente)	8,34 €
MENVEO[®] (Meningococcico tetravalente coniugato)	40 €

Attualmente, in PT AVEN è disponibile il vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico non coniugato (Mencevax®).

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library^b, ha reperito 4 RCT⁶⁻⁹ ed 1 revisione sistematica Cochrane.¹⁰ La ricerca bibliografica effettuata all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci ha reperito due articoli.^{11,12}

Studi che hanno valutato il vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato (Menveo®):

1. Studi che hanno valutato Menveo®, somministrato da solo:

Un RCT di fase II, multicentrico, in cieco singolo, ha valutato sicurezza ed immunogenicità del vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato con CRM₁₉₇ (MenACWY-CRM) rispetto al tradizionale vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato in 524 adolescenti sani di età compresa tra 11 e 17 anni.⁶

I criteri di esclusione comprendevano: un contatto con soggetti infetti da *Neisseria meningitidis* nei 60 giorni precedenti l'arruolamento, una precedente vaccinazione con altro vaccino meningococcico.

Lo studio comprendeva 2 fasi, con due diversi schemi di randomizzazione:

- Fase 1: i primi 334 adolescenti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere il vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato **adiuvato** con alluminio fosfato [MenACWY-CRM(+)] o il vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico non coniugato e non adjuvato (MPSV4);
- Fase 2: i successivi 190 adolescenti sono stati randomizzati 4:1 a ricevere il vaccino coniugato **non adjuvato** [MenACWY-CRM(-)] o MPSV4.

MenACWY-CRM è stato somministrato con iniezione intramuscolare nel deltoide; MPSV4 con iniezione sottocutanea nell'avambraccio.

Immunogenicità – risultati della fase 1: Ad **un mese** dalla vaccinazione, il titolo anticorpale medio (hSBA) ottenuto con MenACWY-CRM è stato simile per entrambe le formulazioni (adiuvato e non adjuvato) ed è risultato significativamente più elevato rispetto a quello ottenuto con il vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato e non adjuvato (MPSV4) per tutti e quattro i sierotipi.

Per entrambe le formulazioni di MenACWY-CRM (adiuvato e non), la percentuale di soggetti con titolo anticorpale medio $\geq 1:4$ è risultata significativamente più elevata rispetto al vaccino tetravalente non coniugato e non adjuvato (MPSV4) per tutti i sierotipi, tranne il W-135 per la formulazione non adjuvata MenACWY-CRM(-) che è risultato non inferiore a quello indotto da MPSV4 [rispettivamente: **siero gruppo A**: 87% dei pazienti (95% CI da 80 a 92) con MenACWY-CRM(+), 84% (95% CI da 77 a 89) con MenACWY-CRM(-) vs 46% (95% CI da 38 a 53) con MPSV4; **siero gruppo C**: 93% (95% CI da 87 a 96) con MenACWY-CRM(+), 88% (95% CI da 81 a 93) con MenACWY-CRM(-) vs 71% (95% CI da 64 a 78) con MPSV4; **siero gruppo W-135**: 98% (95% CI da 94 a 99) con MenACWY-CRM(+), 95% (95% CI da 90 a 98) con MenACWY-CRM(-) vs 88% (95% CI da 83 a 93) con MPSV4; **siero gruppo Y**: 97% (95% CI da 93 a 99) con MenACWY-CRM(+), 96% (95% CI da 91 a 98) con MenACWY-CRM(-) vs 84% (95% CI da 77 a 89) con MPSV4].

Poiché la formulazione non adjuvata ha ottenuto risultati in termini di immunogenicità simili alla formulazione adjuvata, la seconda fase dello studio è stata condotta unicamente con la formulazione priva di adjuvante.

Immunogenicità – risultati della fase 2: A **12 mesi** dalla vaccinazione, la percentuale di pazienti con titolo anticorpale medio $\geq 1:4$ verso i sierotipi C, W-135 e Y è risultata significativamente più elevata per MenACWY-CRM(-) rispetto a MPSV4; al contrario la percentuale di soggetti con titolo $\geq 1:4$ verso il sierotipo A è risultata significativamente più elevata con MPSV4.

Sicurezza: Entrambe le formulazioni di MenACWY-CRM sono risultate ben tollerate. La frequenza di eventi avversi con MenACWY-CRM(-) è risultata simile a quella del vaccino tradizionale, MPSV4.

In tutti i gruppi la reazione avversa più frequentemente segnalata al sito di iniezione è stata il dolore (tra il 49% e il 56% dei soggetti). Mal di testa, malessere e mialgie sono stati gli eventi avversi sistemici più

^b Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: "Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR meningococcal conjugate vaccine OR menveo" Limiti: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-analysis, Systematic Reviews, English, Italian, All Adult: 19+ years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years Stringhe utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR meningococcal conjugate vaccine"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

frequenti con entrambi i vaccini: il 37% dei pazienti con entrambi i vaccini ha segnalato la comparsa di mal di testa, il 15% miaglie. Il 12% dei pazienti con MenACWY-CRM e l'8% con MPSV4 ha segnalato malessere.

Un RCT di fase III, multicentrico, in cieco singolo, di non inferiorità ha valutato sicurezza ed immunogenicità del vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato con CRM₁₉₇ (MenACWY-CRM) non adiuvato rispetto al vaccino meningococcico polisaccaridico tetravalente coniugato con la tossina difterica denaturata (Menactra[®], non in commercio in Italia) e al vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato e non adiuvato (MPSV4) in 2.831 soggetti sani di età compresa fra 19 e 65 anni, mai vaccinati in precedenza con vaccini meningococcici.⁷ L'immunogenicità è stata valutata rispetto a Menactra[®] (nella fascia d'età 19-55 anni) e verso MPSV4 (nella fascia d'età 56-65 anni).

I 2 vaccini coniugati sono stati somministrati per via intramuscolare nel muscolo deltoide, mentre il vaccino non coniugato è stato somministrato per via sottocutanea.

Gli **esiti principali** erano rappresentati dalla immunogenicità di MenACWY-CRM rispetto al controllo (misurata come risposta sierologica ad un mese dalla vaccinazione) e dalla frequenza degli eventi avversi. Il margine di non inferiorità per la differenza nella percentuale di soggetti che raggiungeva una risposta sierologica tra MenACWY-CRM e Menactra[®] [definita sulla base di una attività battericida sierica (hSBA), pari ad almeno 1:8 nei soggetti precedentemente sieronegativi e aumentata di almeno 4 volte rispetto ai valori prevaccinali nei soggetti sieropositivi al baseline] nella popolazione 19-55 anni era di -10%. Analogo era il margine di non inferiorità per la differenza nella percentuale di soggetti che raggiungeva un titolo anticorpale pari ad almeno 1:8. E' stato definito, inoltre, il margine di non inferiorità per il rapporto tra le medie geometriche del titolo anticorpale (GMT) tra i 2 vaccini, maggiore di 0,5.

Se la non inferiorità fosse risultata soddisfatta, era specificato nel protocollo dello studio che sarebbe stata valutata anche la superiorità. E' stata condotta un'analisi per protocol.

Lo studio non era sufficientemente potente per rilevare eventuali differenze di immunogenicità dei vaccini nei soggetti di età 56-65 anni.

Complessivamente, 46 soggetti si sono ritirati dallo studio; di questi, 6 hanno revocato il consenso al trattamento, 28 sono stati persi al follow-up, 11 erano stati arruolati impropriamente e 1 è deceduto (il decesso è stato considerato non correlato alla vaccinazione).

Sicurezza e tollerabilità: la frequenza degli eventi avversi con MenACWY-CRM è stata simile rispetto agli altri 2 vaccini con cui è stato confrontato, in entrambe le fasce d'età.

Gli **eventi avversi locali** hanno interessato, rispettivamente, il 46% dei soggetti con MenACWY-CRM e il 50% con Menactra[®] nella fascia d'età 19-55 anni e il 43% dei soggetti con Menveo[®] e il 40% con MPSV4 nella fascia d'età 56-65 anni. Il dolore è stato l'evento avverso locale più frequentemente segnalato.

Gli **eventi avversi sistemici** hanno avuto una frequenza del 39% con MenACWY-CRM e del 43% con Menactra[®] nella fascia d'età 19-55 anni e del 39% dei soggetti con MenACWY-CRM e del 40% con MPSV4 nella fascia d'età 56-65 anni. Gli eventi avversi sistemici più frequentemente segnalati sono stati cefalea, malessere, e miaglie.

Immunogenicità: Nel gruppo soggetti di età compresa fra 19 e 55 anni, MenACWY-CRM si è dimostrato non inferiore in termini di **sierorisposta** rispetto a Menactra[®] per tutti i sierogruppi; mentre è risultato superiore per i sierogruppi W-135 e Y.

Sulla base del **rapporto tra GMT**, MenACWY-CRM si è dimostrato non inferiore in rispetto a Menactra[®] per tutti i sierogruppi; mentre è risultato superiore per il sierogruppo Y.

MenACWY-CRM si è dimostrato non inferiore a Menactra[®] nell'indurre un titolo hSBA di almeno 1:8 relativamente ai siero gruppi A, W-135 e Y; è risultato superiore relativamente ai siero gruppi W-135 e Y.

2. Studi che hanno valutato Menveo[®] somministrato in associazione ad altri vaccini:

Due RCT multicentrici di fase III, di non inferiorità, hanno valutato sicurezza e immunogenicità del vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato MenACWY-CRM, somministrato da solo o in concomitanza al vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare (Tdap) oppure -in concomitanza o in sequenza a Tdap e HPV su un totale di 2.692 adolescenti, a partire dagli 11 anni di età, e giovani adulti.^{8,9}

In entrambi gli studi gli **esiti principali** erano rappresentati da frequenza degli eventi avversi e immunogenicità.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

In entrambi gli studi, i tassi di sieroriposta sono risultati non inferiori, indipendentemente dalla modalità di somministrazione dei vaccini (da soli o associati tra loro, in concomitanza o in sequenza). I vaccini sono risultati ben tollerati, e la reattogenicità non risulta modificata.

Revisione sistematica Cochrane.

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato immunogenicità, efficacia e sicurezza dei vaccini meningococcici coniugati contenenti il siero gruppo C (MCC) nella prevenzione della meningite da *Neisseria meningitidis* e della setticemia in neonati, lattanti, bambini e adulti.¹⁰

La revisione ha incluso 22 studi, di cui 14 RCT, 4 studi clinici controllati (comprendenti una prima fase randomizzata controllata ed una seconda in cui era stato aggiunto un gruppo di controllo non randomizzato) e 4 studi osservazionali pubblicati fino al 2005; di questi 1 ha valutato il vaccino tetravalente polisaccaridico coniugato con la tossina difterica inattivata (Menactra®).

Gli **esiti principali** valutati sono stati: titolo anticorpale anti-meningococco, titolo dell'attività battericida sierica (hSBA), numero di soggetti portatori di meningite nasofaringea, numero pazienti con diagnosi di meningite o setticemia, frequenza e grado degli eventi avversi locali o sistemici successivi a vaccinazione.

Tutti i vaccini contro il siero gruppo C (MCC) sono risultati altamente immunogeni dopo 2-3 dosi nei neonati, dopo 2 dosi nei bambini, e dopo una dose nelle altre fasce d'età. In seguito alla somministrazione, i vaccini coniugati sembrano indurre un maggior titolo anticorpale rispetto a quelli non coniugato e non sembrano indurre un declino della risposta anticorpale in seguito a somministrazioni ripetute.

Discussione:

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

- il vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato (Menveo®) sia nella forma adiuvata che non adiuvata sembra indurre una risposta anticorpale ad un mese e a 12 mesi maggiore rispetto al vaccino non coniugato
- la forma non adiuvata è risultata di pari efficacia immunogena della forma adiuvata ed è quella attualmente disponibile in commercio
- Menveo® sembra mantenere il proprio potere immunogeno in seguito a somministrazioni ripetute per tempi molto più lunghi, a differenza del vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico non coniugato che tende a perdere tale caratteristica. Ciò dipende dal fatto che i vaccini coniugati generano una risposta immunitaria linfocita-T mediata, per cui è possibile registrare un effetto booster in seguito a dosi ripetute di vaccino
- il vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico mostra una diminuzione degli anticorpi circolanti alle successive dosi-richiamo (iporesponsività); è pertanto opportuno, per le persone a rischio, somministrare una dose-richiamo di vaccino quadrivalente coniugato dopo precedente dose di vaccino polisaccaridico, sia per la maggior immunogenicità che per la durata della protezione
- i dati disponibili sono ottenuti da trial condotti in soggetti sani; non è noto se nei soggetti immunocompromessi la vaccinazione con il vaccino coniugato produca una risposta anticorpale protettiva
- non è nota la durata a lungo termine dell'immunità indotta da Menveo®, né se sia necessaria la somministrazione di dosi booster e a quale intervallo
- in Italia i ceppi predominanti di *N. meningitidis* sono i sierogruppi B e C, analogamente a quanto avviene nel resto d'Europa e in Australia, dove gli episodi epidemici sostenuti da altri sierotipi sono rari. Nelle restanti aree del mondo oltre al sierogruppo B (che rimane quello prevalente) ed al C, sono rappresentati con prevalenza diversa anche il sierotipo A (fino al 78% nelle aree dell'Africa della "cintura della meningite"), Y (21% in Giappone e Sud Africa e 33% in USA) ed in minor misura il W-135.² Pertanto Menveo® è particolarmente raccomandato nei viaggiatori esposti a rischio di contagio, per i quali rappresenta una misura di prevenzione individuale.
- non è noto se in futuro anche a causa dei flussi migratori in atto si assisterà ad una modifica dei sierogruppi prevalenti nel nostro paese tale da far prevedere un impiego più allargato di questo vaccino sul territorio nazionale.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN del vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico coniugato, per l'impiego presso gli Ambulatori Vaccinali delle Aziende USL secondo le indicazioni e le modalità previste dal documento del Servizio di Sanità Pubblica della RER (Nota regionale PG/2010/313597 del 17 dicembre 2010).

Bibliografia

1. Menveo® Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati (accesso: marzo 2011).
2. Nota regionale PG/2010/313597 del 17/12/2010.
3. Nota RER n. 24273 del 23/06/2003
4. Circolare RER n.22 del 22/12/2005
5. Deliberazione Ass. Legislativa RER n.77 del 27/09/2006
6. Jackson L et al. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:86-91.
7. Stamboulian D et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adult in Latin America. *Int J Infect Disease* 2010;14:868-875.
8. Gasparini R et al. Randomized Trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clin Vacc Immunol* 2010;17:537-544.
9. Arguedas A et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines.
10. Conterno LO et al. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001834. DOI: 10.1002/14651858.CD001834.pub2.
11. Meningococcal A,C, W135 and Y conjugate vaccine. *Aust Presc* 2011;3430.
12. A new conjugate meningococcal vaccine (Menveo®). *Med Lett* 2010;52:59-60.

- **macrogol 3350 + sodio solfato + sodio cloruro + potassio cloruro + acido ascorbico + sodio ascorbato APPROVATO**

Moviprep® polvere per soluzione orale in bustine, confezione da 2 sacche, contenenti ciascuna 1 busta A + 1 busta B, classe C, RR, A06AD65.

E' pervenuta una richiesta di inserimento in PT AVEN da:

- Dott. Medici Lorenzo, U.O. Endoscopia Digestiva dell'Ospedale di Sassuolo (dicembre 2010)

L'indicazione per cui ne viene proposto l'inserimento in PT AVEN è:

- utilizzo come preparazione ad esame colonscopico

Le motivazioni del richiedente consistono in:

- un minor volume di liquidi da assumere con Moviprep® rispetto alla preparazione standard: 2 litri vs 4 litri che ne consentirebbe un impiego più agevole in pazienti anziani o defedati con difficoltà ad ingerire grandi quantitativi di liquidi e quindi una miglior preparazione all'endoscopia in pazienti anziani/defedati, poco collaboranti ricoverati in Medicina o Lungodegenza.

La posologia proposta coincide con quella registrata.

La richiesta riporta una stima del numero di pazienti da trattare per anno, pari a 100-200.

Note della Segreteria Scientifica:

Moviprep® è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia da marzo 2008.

Il farmaco è autorizzato "per la pulizia intestinale in preparazione di esami clinici che richiedono un intestino pulito, ad esempio nell'endoscopia o radiologia intestinale"¹

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, l'effetto lassativo è dovuto all'azione osmotica dei principi attivi presenti: macrogol 3350, sodio solfato e acido ascorbico. L'acido ascorbico è, infatti, presente in quantità superiore a quella che l'organismo può assorbire (12 g circa per litro di soluzione) e la quota non assorbita contribuisce a richiamare acqua nel lume intestinale.

Il macrogol 3350 transita immodificato lungo il tratto intestinale e non viene praticamente assorbito.¹

Un ciclo di trattamento comporta l'assunzione di due litri di Moviprep®.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Ciascuna confezione di Moviprep® contiene il necessario per la preparazione dei 2 litri di soluzione che devono essere assunti per la pulizia del colon, ovvero 2 sacche contenenti ciascuna una 'Bustina A' e una 'Bustina B' che vanno sciolte insieme in un litro di acqua.

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, a completamento del trattamento è fortemente raccomandata l'assunzione di un litro di un liquido chiaro (es. acqua, brodo, succo di frutta senza polpa, bevande analcoliche, tè e/o caffè senza latte).¹

Il trattamento può essere assunto:

- suddiviso in 2 volte, assumendo un litro della soluzione di Moviprep® la sera precedente l'esame e un litro al mattino presto il giorno dell'esame clinico;
- in una sola volta, la sera prima dell'esame clinico.

Analogamente a quanto previsto con l'utilizzo della soluzione standard per la pulizia del colon, dall'inizio del ciclo di trattamento e fino al termine dell'esame clinico non deve essere assunto alcun cibo solido.¹

L'associazione di macrogol3350 e sali + acido ascorbico presente in Moviprep® non è presente in PTR.

I prodotti presenti in PT AVEN con indicazione nella pulizia del colon in preparazione ad esami che richiedono un intestino pulito sono riassunti nella tabella seguente. Quella successiva ne riporta le modalità di impiego:

Specialità	Una busta contiene (in grammi):						
	Macrogol 4000	Na ₂ SO ₄	NaCl	NaHCO ₃	KCl	Fosfato sodico	Simeticone
Isocolan®	29,50	2,843	0,733	0,843	0,371	-----	-----
Selg Esse 1000®	58,30	5,68	1,46	1,68	0,74	-----	0,08
Macro P®	14,574	Sali presenti come eccipienti: MgSO ₄ , Na ₂ SO ₄ , NaHCO ₃ , NaCl, KCl				-----	-----
Phospho-Lax®	-----					8,34 (Na ₂ PO ₄) + 1,906 (NaHPO ₄)	-----

Specialità	Modalità di somministrazione
Isocolan®	Il contenuto della confezione permette la preparazione di 4 litri di soluzione da assumere: a. in unica dose il pomeriggio precedente l'esame b. in due somministrazioni (sera precedente l'esame e mattina stessa dell'esame).
Selg Esse 1000®	
Macro P®	Il contenuto della confezione permette la preparazione di 4 litri di soluzione da assumere in unica dose il pomeriggio precedente l'esame
Phospho-Lax®	4 buste (diluire il contenuto della busta in mezzo bicchiere d'acqua, bere e poi di seguito bere ancora un bicchiere d'acqua pieno) Ripetere quattro volte l'operazione bevendo ancora acqua in modo da ingerirne, complessivamente, almeno due litri.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La tabella seguente riporta un confronto dei costi relativi ad un trattamento con Moviprep® e con gli altri prodotti con indicazioni analoghe presenti in PT AVEN:

Specialità	Costo per trattamento	
	Costo al pubblico	Costo ospedaliero
Isoflan®	11,38 € (1 conf.)	0,008 € (1 conf.)
Selg Esse 1000®	13,10 € (1 conf.)	1,72 € (1 conf.)
Macro P®	9,30 € (1 conf.)	1,52 € (1 conf.)
Phospho-Lax®	7,00 € (4 buste)	2,27 € (4 buste)
Moviprep®	16 € (1 conf.)	-----

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library^c, ha reperito 130 record. Di questi, 5 RCT hanno valutato specificamente l'associazione di macrogoli presente in Moviprep®,²⁻⁶ mentre non è stata individuata alcuna revisione sistematica.

La ricerca effettuata nei principali bollettini indipendenti sui farmaci ha reperito due articoli.^{7,8}

Studi che hanno valutato macrogoli 3350+ sodio solfato + sodio cloruro + potassio cloruro + acido ascorbico + sodio ascorbato:

Dei 5 RCT reperiti che hanno valutato specificamente Moviprep® (PEG 3350 + Asc) 2 ne hanno valutato efficacia e tollerabilità rispetto alla preparazione standard (4 litri di soluzione); mentre gli altri 3 l'hanno confrontato con altri purganti per la pulizia intestinale (2 litri di soluzione di PEG 3350 + bisacodile a rilascio prolungato - non in commercio in Italia; una soluzione di sodio solfato; sodio piro-solfato + magnesio citrato).²⁻⁶

Studi di confronto con la soluzione standard di 4 litri

Un RCT multicentrico, in cieco singolo, a bracci paralleli, di non inferiorità, ha valutato tollerabilità, efficacia ed accettabilità di una soluzione di PEG 3350 + ASC in 359 pazienti adulti ospedalizzati, sottoposti a colonscopia elettiva².

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 2 litri di una soluzione di PEG + Asc (+ 1 litro di liquido chiaro) verso 4 litri di una soluzione "standard" di PEG + sali.

Entrambe le soluzioni sono state assunte in due somministrazioni, una il pomeriggio precedente e l'altra il mattino stesso del giorno dell'esame. A tutti i pazienti è stata somministrata una dieta standard priva di cibi solidi dall'inizio della preparazione.

L'esito primario era rappresentato dalla qualità complessiva della pulizia del colon, valutata utilizzando una scala da A a D che teneva conto del grado di pulizia di ciascun segmento esaminato (dove A=tutti i segmenti puliti, B=presenza di liquido bruno residuo o di feci semisolidi aspirabili, C=presenza di feci solide parzialmente rimuovibili che impediscono una visualizzazione completa della mucosa e D=almeno uno dei segmenti non è stato esaminato a causa della presenza di feci solide).

Sono stati, inoltre, valutati l'aderenza dei pazienti al trattamento, l'accettabilità del prodotto somministrato e la tollerabilità.

Il margine di inferiorità per la differenza nella percentuale di successo tra i 2 trattamenti, valutata come percentuale di pazienti con grado di pulizia A o B, era fissato a -15%. È stata condotta un'analisi per protocollo e un'analisi ITT di conferma.

^c Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: Polyethylene Glycols"[Mesh] AND colonoscopy" Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years
e nella Cochrane Library: polyethylene glycol AND bowel cleansing

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La soluzione di PEG 3350 + Asc è risultata non inferiore alla soluzione standard: la percentuale di successo nella pulizia del colon (**esito primario**) è stata dell'88,9% nei pazienti che hanno assunto la soluzione di 2 litri di PEG +ASC rispetto al 94,8% dei pazienti che hanno assunto 4 litri di soluzione standard, con una differenza di -5,9% (limite inferiore dell'IC 97,5% pari a -12%).

L'accettabilità è stata significativamente migliore con PEG 3350 + Asc rispetto a PEG 3350 + sali.

La percentuale di aderenza al trattamento è stata simile nei due gruppi di pazienti, così come la percentuale di pazienti che ha assunto almeno il 75 % del volume complessivo della soluzione (rispettivamente, 85% con PEG 3350 + Asc vs 87% per PEG 3350 + Sali).

Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati, non sono stati riportati eventi avversi gravi; tra gli effetti indesiderati, segnalati nausea, dolori addominali e vomito.

Un RCT multicentrico, in singolo cieco, ha valutato efficacia, accettabilità e sicurezza di una soluzione di 2 litri di PEG 3350 + Asc rispetto ad una soluzione standard di 4 litri di PEG + Sali in 895 pazienti adulti, sottoposti a colonscopia elettiva.³

Le 2 soluzioni sono state assunte secondo 2 diverse modalità:

- tutto il volume di liquido il giorno prima della colonscopia
- mediane somministrazione frazionata, il pomeriggio precedente l'esame e la mattina stessa dell'esame.

Lo studio si proponeva di valutare la superiorità della somministrazione frazionata rispetto alla non frazionata e la non inferiorità della soluzione di 2 litri rispetto a quella di 4 litri.

L'**esito primario** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che otteneva un grado di pulizia del colon buono/eccellente.

Sono stati, inoltre, valutati compliance, palatabilità delle 2 soluzioni ed eventi avversi.

La percentuale di successo è stata significativamente maggiore con la somministrazione frazionata rispetto a quella singola, indipendentemente dal volume della soluzione (75,2% dei pazienti con 2 somministrazioni vs 43% dei pazienti con la somministrazione non frazionata). Le 2 soluzioni hanno prodotto percentuali analoghe di pulizia: 77% con PEG 3350 + Asc vs 73,4% con PEG + Sali somministrati in dosi frazionate; 41,7% vs 44,3%, rispettivamente, con la somministrazione non frazionata.

La palatabilità è risultata superiore per la soluzione di 2 litri di PEG + Asc, indipendentemente dalla modalità di somministrazione.

Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati; gli eventi avversi più frequenti sono stati nausea, dolori addominali e vomito.

Discussione:

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

- uno dei fattori che può compromettere l'esecuzione della colonscopia è la mancata aderenza dei pazienti alla preparazione che, attualmente prevede l'assunzione di 4 litri di una soluzione di PEG 4000 + Sali. Tale soluzione risulta generalmente poco gradita.
- in base ai risultati dei 2 RCT di confronto, Moviprep® è risultato non inferiore alla soluzione standard di 4 litri di PEG + Sali e comporta l'assunzione di un minor volume di soluzione di purgante (2 litri in luogo di 4)
- la richiesta pervenuta concerne l'impiego in pazienti anziani o defedati ricoverati, con problemi ad ingerire grandi quantitativi di liquidi, tuttavia l'uso dell'associazione si presta ad essere ampliato anche ad altre categorie di pazienti, non necessariamente con simili criticità.

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN dell'associazione di Macrogol(3350) + sodio solfato + sodio cloruro + potassio cloruro + acido ascorbico + sodio ascorbato.

Il farmaco viene inserito come ulteriore opzione rispetto ai farmaci con analoga indicazione **già** aggiudicati in gara AVEN.

Bibliografia

1. Moviprep® Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati accesso: Marzo 2011.
2. Ell C et al. Randomized trial of low-volume Peg solution versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. Am J Gastroenterol 2008;103:883-893.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

3. Marmo R et al. Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus low-polyethylene glycol solutions. *Gastrointest Endosc* 2010;72:313-20.
4. Cohen LB et al. Clinical trial: -L polyethylene glycol-based lavage solutions for colonoscopy preparation – a randomized, single – blind study of two formulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:637-644.
5. Bitoun A. et al. Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2- L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1631-1642.
6. Worthington J. et al. A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Current Med Research Opinion* 2008;24:481-488
7. *Rev Prescrire* 2008;291:7.
8. *Med Letter* 2007;49:47-48.

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

Nel documento In Primo piano relativo alle riunioni della CRF del 16 dicembre 2010 e del 13 gennaio 2011, sono riportate le decisioni assunte relativamente a:

- Ranolazina: il farmaco è già stato discusso nella riunione della CF AVEN del 22 febbraio us (vedi verbale riunione del 22 febbraio)
- Romiplostim: il farmaco è stato discusso nella riunione odierna della CF AVEN

La CRF ha recepito il parere di AIFA relativo alle indicazioni autorizzate per i medicinali generici del Clopidogrel: di fatto, la CRF concorda nel ritenere che non vi siano motivi per considerare i medicinali generici del clopidogrel approvati diversi tra loro o rispetto all'originator dal punto di vista terapeutico e che quindi l'assenza di alcune indicazioni terapeutiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali generici del clopidogrel non rifletta in alcun modo differenze di efficacia tra i medicinali generici e il farmaco originale.

IV. Varie ed eventuali

a. Incontro con la CRF.

A partire dalla riunione di febbraio della CRF, su espressa richiesta di quest'ultima, sono stati avviati una serie di incontri con i Presidenti delle Commissioni Provinciali del Farmaco e gli altri Commissari che desiderano partecipare, allo scopo di costruire un più stretto rapporto di collaborazione tra il livello regionale e il livello provinciale/di AV. Durante la riunione del 16 marzo è avvenuto l'incontro con la CF AVEN.

In base a quanto emerso durante tale incontro entrambe le parti concordano che sarebbe necessario un maggior coordinamento tra il livello centrale e le commissioni di AV, in modo da ottimizzare le attività svolte, evitando sovrapposizioni e garantendo un miglior utilizzo delle risorse.

b. Piano terapeutico per la prescrizione di prasugrel

Al fine di rendere più agevole per il paziente l'approvvigionamento del farmaco nella fase di prosecuzione del trattamento in atto con prasugrel, la CF AVEN propone di:

- richiedere alla CRF di modificare il Piano terapeutico relativamente alle prescrizioni di prasugrel successive alla prima, a completamento del ciclo terapeutico, chiedendo che il piano terapeutico per la prosecuzione del trattamento possa essere redatto anche dai Centri Cardiologici privi di emodinamica.

Per quanto riguarda, invece, la prima prescrizione di prasugrel non si ritiene necessaria alcuna modifica.

La riunione si è conclusa alle ore 18:30.