

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

---

Modena 20 giugno 2011

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

### **OGGETTO: Verbale riunione 24/05/2011 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord**

**Presenti:** Claudio Andreoli, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Giovanni Maria Centenaro, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Roberto Esposito, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Daniela Riccò, Nilla Viani.

**Assenti:** Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Silvia Chiesa, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Giovanni Pedretti, Nilla Poncemmi, Saverio Santachiara.

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

La riunione si è tenuta il 24 Maggio 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 19 aprile 2011**

#### **II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:**

- darunavir 400 mg (trattamento in combinazione con altri farmaci antiretrovirali dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti naïve al trattamento antiretrovirale)
- associazioni di pioglitazone con metformina e di pioglitazone con glimepiride
- pegfilgrastim

#### **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 19 aprile 2011**

Il verbale viene approvato all'unanimità.

#### **II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:**

- darunavir 400 mg **APPROVATO**  
Prezista® 400 mg 60 compresse rivestite, Classe H RNRL, J05AE10

E' pervenuta una richiesta da:

- Prof. Roberto Esposito – U.O. Malattie Infettive Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena

La richiesta risale a settembre 2009 e riguarda l'indicazione di darunavir 400 mg nel trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti naïve, in associazione a una bassa dose di ritonavir e con altri antiretrovirali, la prima indicazione autorizzata per questo dosaggio dell'antivirale.

La posologia proposta coincide con quella registrata, ovvero 800 mg di darunavir / 100mg di ritonavir una volta al giorno.

Il richiedente motiva la richiesta con la disponibilità di dati di efficacia per tale schema posologico in pazienti con infezione HIV-1 non precedentemente trattati con antivirali, provenienti dallo studio ARTEMIS.

#### **Note della Segreteria Scientifica:**

### **Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord**

Prezista® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 12 febbraio 2007. La formulazione in compresse da 400 mg è in commercio in Italia da ottobre 2009 ed è stata inizialmente autorizzata per "il trattamento dell'infezione da HIV-1 (virus dell'immunodeficienza umana), somministrato in associazione a una bassa dose di ritonavir, in combinazione con altri antiretrovirali, in pazienti adulti naïve al trattamento antiretrovirale (ART)". All'inizio del 2011 le indicazioni sono state allargate a comprendere "il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti pre-trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule  $\times 10^6/l$ ."<sup>1</sup>

La posologia autorizzata è la stessa per entrambe le indicazioni, ovvero 800 mg (+ 100 mg di ritonavir), una volta al giorno.<sup>1</sup>

Poiché la CRF ha recentemente (febbraio 2011) inserito darunavir 400 mg in PTR per entrambe le indicazioni, con le seguenti limitazioni:

- *pazienti naïve*: limitatamente ai pazienti con storia di eventi gastrointestinali (diarrea) o con livelli di trigliceridi (TG) o colesterolo (Chol) totale elevati
- *pazienti pretrattati*: limitatamente ai pazienti in fallimento virologico.

si è deciso di valutare entrambe le indicazioni.

In PT AVEN sono già presenti le formulazioni da 600 mg e 300 mg di darunavir. Quest'ultima, non più disponibile nei circuiti distributivi in quanto la ditta produttrice ne ha deciso la cessazione della commercializzazione.<sup>2</sup> Entrambi questi dosaggi del principio attivo sono autorizzati ed inclusi in PTR ed in PT AVEN per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti pre-trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente pre-trattati, limitatamente ai pazienti in fallimento virologico.

La terapia antiretrovirale di combinazione altamente efficace (HAART) prevede l'impiego in associazione di 3 farmaci di cui 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (farmaci backbone o di accompagnamento) e un terzo rappresentato da un inibitore delle proteasi (IP) + ritonavir o da un inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (NNRTI) (farmaco anchor o di sostegno).

Le "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" raccomandano darunavir alla posologia di 800 mg una volta al giorno (+ ritonavir a basse dosi) tra i farmaci di sostegno di prima scelta per il trattamento dell'infezione da HIV nei pazienti non pretrattati.<sup>3</sup>

La tabella seguente riassume le alternative terapeutiche a darunavir presenti in PT AVEN. Sono evidenziati in neretto i principi attivi maggiormente utilizzati per ciascuna classe:

PRINCIPIO ATTIVO	Classe terapeutica
<b>Atazanavir</b>	Inibitori delle proteasi
<b>Lopinavir</b>	
Fosamprenavir	
Saquinavir	
<b>Efavirenz</b>	NNRTI
Nevirapina	

### Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Una confezione di Prezista® 400mg da 60 compresse è sufficiente per un mese di terapia. Il prezzo ex factory (iva esclusa) è di 433,10 €. Il prezzo d'acquisto per AVEN (iva inclusa) è di 414,00 €.

Le tabelle seguenti riportano un confronto dei costi per un mese di terapia con la formulazione da 400 mg di darunavir rispetto alla formulazione da 600 mg, e agli altri farmaci di sostegno inclusi in PT AVEN:

	Costo/cpr	Posologia giornaliera	Costo di un mese di terapia (iva inclusa)
Darunavir 400 mg	7,6 €	400 mg x 2	456 €
Darunavir 600 mg	8,8 €	600 mg x 2	528 €

Principio Attivo	Posologia	€/mese iva inclusa
Darunavir/ritonavir <b>PREZISTA®+NORVIR®</b>	800/100mg die	481
Atazanavir/ritonavir <b>REYATAZ®/NORVIR®</b>	300/100mg die	375
Lopinavir/ritonavir <b>KALETRA®</b>	400/100mg BID	377
Saquinavir/ritonavir <b>INVIRASE®+NORVIR®</b>	1000/100mg BID	211
Efavirenz <b>SUSTIVA®</b>	600mg die	215

#### Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta nelle banche dati PubMed e Cochrane Library ha reperito 1 RCT che ha valutato darunavir alla posologia di 800 mg die in pazienti naïve (studio ARTEMIS, per il quale sono disponibili i dati a 48<sup>4</sup> e 96 settimane<sup>5</sup>) e 1 RCT che ha valutato il farmaco a questa posologia in pazienti pretrattati non resistenti a darunavir (studio ODIN<sup>6</sup>, per il quale sono disponibili i dati a 48 settimane).<sup>a</sup> Sono stati, inoltre, reperiti 2 articoli sui principali bollettini indipendenti.<sup>7,8</sup>

#### Studio ARTEMIS in pazienti naïve con infezione da HIV-1

Si tratta di un RCT multicentrico, di fase III, di non inferiorità, non ancora concluso al momento della pubblicazione dei 2 report disponibili, condotto su 689 pazienti naïve al trattamento con antivirali, con livelli plasmatici di HIV-1 RNA pari ad almeno 5.000 copie/ml.

Sono stati esclusi i pazienti con AIDS conclamato, altre patologie clinicamente rilevanti, segni clinici o laboratoristici di grave compromissione della funzionalità epatica/scompenso, epatite virale acuta, clearance della creatinina stimata inferiore a 70 ml/minuto.

La terapia backbone era costituita da tenofovir + emtricitabina (300 mg + 200 mg una volta al giorno).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, come terapia di sostegno:

**darunavir + ritonavir (DRV/r)** al dosaggio di 800 mg + 100 mg una volta al giorno

*oppure*

lopinavir + ritonavir (LPV/r) al dosaggio di 800 mg + 200 mg al giorno per 192 settimane.

La dose di lopinavir/ritonavir poteva essere assunta in un'unica soluzione o suddivisa in 2 dosi giornaliere, a seconda della posologia autorizzata localmente, delle preferenze del paziente o del valutatore o di entrambi. Ai pazienti che non tolleravano la monosomministrazione era permesso il passaggio allo schema a 2 dosi.

**L'esito primario** era rappresentato dalla risposta virologica, definita come livelli confermati di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml nella popolazione per protocollo a 48 settimane (i risultati sono stati riportati in termini di tempo al fallimento della risposta virologica - TLOVR).

<sup>a</sup> stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: parole chiave: 'Darunavir' AND 'HIV' Limiti: RCT, Humans

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Sono, inoltre, stati valutati (**esiti secondari**): la percentuale di pazienti con livelli di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml; la variazione dei livelli di HIV-1 RNA e della conta dei linfociti CD4 rispetto al baseline; la sicurezza e tollerabilità.

Nel protocollo dello studio era specificato che qualora fosse stata dimostrata la non inferiorità di darunavir/ritonavir, sarebbe stata valutata anche la superiorità. Il margine di non inferiorità è stato fissato a -12%.

**Risultati a 48 settimane:** a 48 settimane, DRV/r è risultato non inferiore a lopinavir/ritonavir (LPV/r): l'84% dei pazienti trattati con DRV/r presentava una risposta virologica confermata vs il 78% con LPV/r, con una differenza in termini di TLOVR del 5,6% (95% CI da -0,1 a 11). La superiorità a 48 settimane non è stata dimostrata.

La frequenza di fallimenti virologici (definiti come livelli di HIV-1 RNA > 50 copie/ml) è stata del 10% con DRV/r e del 14% con LPV/r.

La variazione mediana della conta dei linfociti CD4 rispetto al baseline è stata di 137 cellule/ $\mu$ l con DRV/r e di 141 cellule/ $\mu$ l con LPV/r.

La frequenza di interruzioni del trattamento per gli eventi avversi è stata del 7% con LPV/r vs 3% con DRV/r; di cui, rispettivamente, 2% e meno dell'1% per eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi di grado 2-4 più frequenti sono stati a carico del tratto gastrointestinale (complessivamente sono stati segnalati dal 7% dei pazienti con DRV/r e dal 14% con LPV/r), principalmente diarrea (4% dei pazienti con DRV/r e 10% con LPV/r) e nausea (2% dei pazienti con DRV/r e 3% con LPV/r).

Si sono verificati 4 decessi (1 con DRV/r, 3 con LPV/r) giudicati non correlati alla terapia dagli sperimentatori.

Per quanto riguarda gli effetti dei 2 trattamenti confrontati sul profilo lipidico, con entrambi al termine delle 48 settimane si è registrato un lieve incremento dei valori di laboratorio. L'incremento medio di trigliceridi e colesterolo totale è stato maggiore con LPV/r che con DRV/r, mentre la variazione dei livelli di colesterolo HDL e LDL e il rapporto colesterolemia totale/HDL sono risultati simili in entrambi i bracci.

**Risultati a 96 settimane:** a 96 settimane DRV/r è risultato non inferiore e anche significativamente più efficace di LPV/r in termini di risposta virologica: il 79% dei pazienti trattati con DRV/r presentava una risposta virologica confermata vs il 71% con LPV/r (con una differenza stimata dell'8,4%, 95%IC da 1,9 a 14,8).

La frequenza di fallimenti virologici è stata del 12% con DRV/r e del 17% con LPV/r.

La frequenza di interruzioni del trattamento a 96 settimane è stata del 17% con DRV/r e del 23% con LPV/r: di queste, il 4% con DRV/r e il 9% con LPV/r sono dovute agli eventi avversi; l'1% con DRV/r e il 2% con LPV/r a fallimento virologico.

Gli eventi avversi di grado 2-4 ritenuti possibilmente correlati al trattamento hanno avuto una frequenza del 23% con DRV/r vs 34% con LPV/r. In particolare, la diarrea ha avuto una frequenza significativamente inferiore con DRV/r: 4% vs 11% con LPV/r.

Al termine delle 96 settimane si sono registrati complessivamente 1 decesso nel gruppo trattato con DRV/r e 5 decessi nel gruppo trattato con LPV/r, nessuno dei quali considerato correlato al trattamento dagli sperimentatori.

Relativamente al profilo lipidico gli innalzamenti dei livelli di trigliceridi e colesterolo totale di grado 2-4 sono stati significativamente meno frequenti con DRV/r che con LPV/r (rispettivamente, 4% vs 13% dei pazienti per i trigliceridi e 18% vs 28% per il colesterolo totale). Allo stesso modo è risultato significativamente inferiore l'incremento mediano di questi 2 parametri con DRV/r: rispettivamente, 8,9 mg/dl con DRV/r vs 53,4 mg con LPV/r per i trigliceridi e 23,4 mg/dl vs 35,1 mg/dl per il colesterolo totale.

Alla 96<sup>ma</sup> settimana, nel gruppo trattato con LPV/r il 75% assumeva il farmaco in 2 somministrazioni giornaliere; il 15% una volta al giorno; l'11% lo aveva assunto con entrambe le modalità; l'86% dei pazienti era passato dalle capsule alle compresse, il 12% continuava ad assumere le capsule e il 2% continuava ad assumere le compresse sin dall'inizio dello studio.

### Studio ODIN in pazienti pretrattati non resistenti a darunavir

Si tratta di un RCT multicentrico, di non inferiorità, in aperto, non ancora concluso che ha valutato efficacia e sicurezza della monosomministrazione giornaliera di darunavir/ritonavir, alla posologia di 800 mg + 100 mg rispetto alla somministrazione in 2 dosi/die da 600 mg + 100 mg in aggiunta alla terapia backbone ottimizzata in 500 pazienti adulti pretrattati con HAART a dosi stabili da almeno 12 settimane, senza mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM), con HIV-1 RNA > 1.000 copie/ml e conta CD4+  $\geq$  50 cellule /  $\mu$ l.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'**esito primario** era rappresentato dalla risposta virologica, definita come livelli confermati di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml, a 48 settimane (i risultati sono stati riportati in termini di tempo al fallimento della risposta virologica – TLOVR). Il margine di non inferiorità era fissato a -12%. L'analisi è stata condotta sulla popolazione ITT. E' stata, inoltre, condotta un'analisi sulla popolazione per protocol di conferma.

Attualmente sono disponibili i risultati **a 48 settimane**:

DRV/r 800 mg + 100 mg una volta al giorno è risultato non inferiore al dosaggio da 600 mg + 100 mg per 2 volte al giorno: nella popolazione ITT presentava una risposta virologica (**esito primario**), rispettivamente, il 72,1% dei pazienti con la monosomministrazione vs il 70,9% con la doppia somministrazione, con una differenza dello 1,2% tra i 2 bracci (95% CI da -6,1% a +8,5%). Il risultato è stato confermato nella popolazione per protocol (73,4% vs 72,5% rispettivamente, con una differenza dello 0,9%, 95% CI da -6,7% a +8,4%).

La frequenza di fallimenti virologici non è risultata significativamente diversa nei 2 gruppi: 22,1% con DRV/r 800 mg + 100 mg QD vs 18,2% con DRV/r 600 mg + 100 mg 2 volte al giorno.

La conta mediana dei linfociti CD4 (un **esito secondario**) è aumentata in modo simile nei 2 gruppi (100 e 94 cellule/ $\mu$ l rispettivamente con DRV/r 800 mg + 100 mg QD e DRV/r 600 mg + 100 mg x 2/die).

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati: diarrea (9,9% dei pazienti con la monosomministrazione e 15,2% con la doppia somministrazione), nausea (10,9% e 10,5% dei pazienti rispettivamente), mal di testa (1,4% e 2,0% dei pazienti, rispettivamente), rash (2,7% per entrambi i dosaggi), vomito (3,1% dei pazienti e 5,4%, rispettivamente), senza differenze significative tra i 2 dosaggi.

Per quanto riguarda gli effetti sul profilo lipidico, con entrambi i dosaggi sono stati riportati aumento dei livelli di trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo LDL; tuttavia la frequenza è risultata significativamente inferiore con la monosomministrazione rispetto alla doppia somministrazione.

Ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi il 3,4% dei pazienti trattati con DRV/r in monosomministrazione e il 4,1% dei pazienti trattati con la doppia somministrazione.

### Discussione:

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

- nello studio ARTEMIS, l'unico che ha valutato l'efficacia di darunavir alla posologia di 800 mg QD, in associazione a ritonavir 100 mg, questo è risultato non inferiore in termini di risposta virologica a lopinavir a 48 settimane e superiore a 96 settimane, con tollerabilità complessiva simile ma minor frequenza di diarrea e minori effetti sul profilo lipidico dei pazienti, in particolare sui livelli dei trigliceridi e del colesterolo totale.
- La minor frequenza di diarrea osservata nello studio ARTEMIS con DRV/r rispetto a LPV/r è imputabile al minor dosaggio utilizzato di ritonavir nell'associazione con darunavir rispetto a lopinavir.
- nel braccio di controllo in cui è stato somministrato lopinavir, la frequenza di somministrazione giornaliera del farmaco è stata variabile. Inoltre, sono state utilizzate forme farmaceutiche diverse del farmaco (comprese e capsule). Non è noto se le difformità di trattamento nel braccio di controllo possano avere rappresentato un bias sfavorevole per il controllo.
- per quanto riguarda lo studio ODIN che ha valutato la monosomministrazione giornaliera di darunavir associato a basse dosi di ritonavir (800 mg + 100 mg QD) rispetto alla doppia somministrazione (600 mg + 100 mg x 2/die), sono disponibili attualmente unicamente i dati a 48 settimane, che indicano una non inferiorità della "nuova" posologia rispetto a quella precedentemente autorizzata. Si tratta del primo studio che ha valutato darunavir nei pazienti non fortemente pretrattati (i precedenti – POWER 1 e 2 e TITAN hanno, infatti, valutato l'antivirale in pazienti fortemente pretrattati)
- nello studio ODIN la monosomministrazione giornaliera è risultata avere nel complesso tollerabilità e aderenza alla terapia simili alla doppia somministrazione.

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 darunavir compresse da 400 mg, per il trattamento, in associazione a una bassa dose di ritonavir, dei pazienti affetti da HIV-1, in un regime terapeutico che comprende anche altri antiretrovirali, con le seguenti limitazioni:

- per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti naïve: limitatamente ai pazienti con storia di eventi gastrointestinali (diarrea) o con livelli di trigliceridi o colesterolo totale elevati;

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- *pazienti adulti pre-trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule  $\times 10^6/l$ : come per la formulazione in compresse da 600 mg, limitatamente ai pazienti pretrattati in fallimento virologico.*

### Bibliografia

1. Prezista® 400 mg compresse. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso maggio 2011).
2. Comunicazione Janssen-Cilag del 21 gennaio 2011.
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Luglio 2010. <http://www.salute.gov.it/hiv/paginaDettaglioHiv.jsp?id=187&menu=lineeGuida>
4. Ortiz R et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 22:1389–1397.
5. Mills AM et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS 2009, 23:1679-88.
6. Cahn P et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS 2011, 25:929–39.
7. Darunavir en 1<sup>o</sup> ou 2<sup>e</sup> ligne (Prezista®). Rev Prescr 2009; 309:488.
8. Darunavir 400 mg, trattamento pazienti naïve. UVEF febbraio 2010.

### - associazione preconstituita di pioglitazone e glimepiride **NON APPROVATO**

Tandemact® 30 mg di pioglitazone + 4 mg di glimepiride 28 compresse, Classe A, RR, PHT, A10BD06

Sono pervenute tre richieste di inserimento in PT AVEN da:

- Prof. Leone Arsenio, U.O. Malattie del Ricambio e Diabetologia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Dott.ssa Rita Cavani, U.O. Diabetologia Ospedale di Sassuolo S.p.A. (Modena)
- Dott.ssa Ciardullo Anna Vittoria, U.O. Modulo di Diabetologia, Dislipidemia e Angiologia Medica Ospedale di Carpi AUSL di Modena

tutte di novembre 2009.

L'indicazione proposta coincide con quella registrata, ovvero: "trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2, che mostrano intolleranza a metformina o per i quali metformina è controindicata e che sono già in trattamento con una combinazione di pioglitazone e glimepiride".

Le motivazioni delle richieste possono essere così riassunte:

l'impiego della combinazione fissa di pioglitazone con glimepiride

- migliora l'efficacia della ionoterapia;
- migliora alcuni parametri metabolici (dislipidemia diabetica), riducendo il rischio cardiovascolare;
- permette di assumere i due farmaci in un'unica compressa, importante per i pz a rischio di mancata compliance o uso inappropriato;
- l'incidenza complessiva degli effetti collaterali è simile a quella dei farmaci somministrati singolarmente.

Inoltre:

- pioglitazone e glimepiride, separatamente vengono già prescritti;
- pioglitazone è erogato in distribuzione diretta, presso le farmacie;
- non si tratta di nuove molecole.

Secondo i richiedenti sarebbero candidati al trattamento con l'associazione preconstituita di pioglitazone e glimepiride meno di 20 (prima richiesta) – 50 (seconda e terza richiesta) pazienti per anno.

La posologia proposta coincide con quella registrata, ovvero 1 compressa al giorno (30 mg di pioglitazone + 4 mg di glimepiride), prima o durante il pasto principale.

### Note della Segreteria Scientifica:

Tandemact® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 08 gennaio 2007 ed è in commercio in Italia da settembre 2009.

Contiene dosi fisse di pioglitazone e di glimepiride (30 mg e 4 mg, rispettivamente) associati in un'unica compressa. Secondo quanto riportato nella scheda tecnica della specialità, studi condotti su volontari sani hanno dimostrato che Tandemact® è bioequivalente a pioglitazone e glimepiride somministrati separatamente.<sup>1</sup>

La tabella seguente riassume i dati di farmacocinetica dei singoli principi attivi e la posologia giornaliera:

### 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

	Pioglitazone	Glimepiride
<b>Posologia</b>	15 - 45 mg una volta/die indipendentemente dal cibo	1- 4 mg una volta/die con il cibo
<b>Dose massima</b>	45 mg/die	6 mg/die
<b>C max</b>	----	0,3 mcg/ml
<b>T max</b>	2 h	2,5 h
<b>Biodisponibilità</b>	80%	100%
<b>Legame proteine plasmatiche</b>	> 99%	>99%
<b>Clearance</b>	----	48 ml/min
<b>Emivita terminale</b>	5-6 h (immodificato) 16-23 h (metaboliti attivi)	5 - 8 h
<b>V distribuzione</b>	0,25 l/kg	8,8 l
<b>Metabolismo</b>	Metabolismo epatico (CYP 450)	Probabile metabolismo epatico

L'associazione preconstituita pioglitazone + glimepiride non è presente in PTR. Attualmente sia in PTR che in PT AVEN sono presenti i 2 principi attivi singolarmente.

La Tabella seguente riporta un confronto dei costi die e annuali relativi al trattamento con i singoli principi attivi e con l'associazione preconstituita:

	Costo ospedaliero (€) alla posologia media giornaliera di 30 mg P + 4 mg Gli	
	Costo/die	Costo/anno
<b>Glimepiride 4 mg</b>	0,06	21,90
<b>Pioglitazone 30 mg cpr</b>	1,22	445,3
<b>Pioglitazone 30 mg + Glimepiride 4 mg</b>	1,09	397,85

#### Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library<sup>b</sup>, ha reperito 25 RCT e 1 revisione sistematica Cochrane. Tra gli RCT reperiti, nessuno ha valutato specificamente l'associazione di pioglitazone e glimepiride. La ricerca bibliografica effettuata all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci ha reperito due articoli.<sup>2,3</sup>

Tra gli studi reperiti ve ne sono 2 che hanno confrontato pioglitazone con placebo o metformina in terapia add-on a una sulfanilurea. Tali studi fanno parte del dossier registrativo di Tandemact<sup>®</sup>, insieme ad uno studio di dose finding in cui sono stati confrontati tra loro 2 diversi dosaggi di pioglitazone (30 mg e 45 mg/die) in terapia add on ad una sulfanilurea.<sup>4</sup>

#### Pioglitazone vs placebo in terapia add-on a una sulfanilurea

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, durato 16 settimane, ha valutato efficacia e tollerabilità rispetto al placebo di pioglitazone (15 mg o 30 mg die) come terapia add-on in 560 pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con dosi stabili di una sulfanilurea da almeno 30 giorni.<sup>5</sup>

<sup>b</sup> Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: "pioglitazone" AND "add on" Limiti: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years"

Stringhe utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "pioglitazone" AND "diabetes"

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Sono stati esclusi: i pazienti con una storia di chetoacidosi, di retinopatia diabetica in progressione, di nefropatia o neuropatia, anemici o con insufficienza renale o epatica. Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti con cardiopatia instabile o una storia di infarto miocardico, ictus o vasculopatie del distretto cerebrale nei 6 mesi precedenti.

Al termine della fase di screening i pazienti stati arruolati in una fase in cieco singolo di durata variabile da 1 a 4 settimane in cui sono stati interrotti eventuali altri ipoglicemizzanti assunti in aggiunta alla sulfanilurea e sostituiti con placebo. Al termine di questa fase, i pazienti con livelli di HbA1c pari ad almeno l'8,0% sono stati randomizzati a ricevere come terapia add-on:

pioglitazone 15 mg/die (184 pazienti)

pioglitazone 30 mg/die (189 pazienti)

vs

placebo (187 pazienti)

per 16 settimane. E' seguita 1 ulteriore settimana di follow-up.

Le sulfaniluree più frequentemente utilizzate erano: gliburide (55% dei pazienti arruolati) e glipizide (37%). Il 70% dei pazienti era in trattamento con una dose  $\geq$  50% della dose massima raccomandata.

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dagli effetti sul controllo glicemico a 16 settimane, in termini di variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. L'analisi è stata condotta sulla popolazione ITT.

L'85% dei pazienti ha completato la fase in doppio cieco dello studio. La causa principale di interruzione del trattamento è stata lo scarso controllo glicemico (10% dei pazienti con placebo e 7% con pioglitazone). Il 3% dei pazienti sia con placebo che con pioglitazone ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.

**Effetti sul controllo glicemico:** entrambi i dosaggi di pioglitazone sono risultati significativamente più efficaci del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c (**esito primario**), con una differenza di -0,9% (95% CI da -1,2 a -0,6) con il dosaggio più basso e di -1,3 (95% CI da -1,6 a -1,0) per il dosaggio più elevato.

**Effetti sul peso:** nei pazienti a cui è stato somministrato placebo si è avuta una riduzione media del peso di 0,8 kg mentre i pazienti trattati con pioglitazone sono aumentati di peso (rispettivamente, di 1,9 kg con il dosaggio di 15 mg/die e di 2,9 kg con il dosaggio di 30 mg/die). La differenza rispetto a placebo è risultata significativa per entrambi i dosaggi.

**Eventi avversi:** la frequenza di edema è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con pioglitazone rispetto al placebo (7% vs 2% dei pazienti, rispettivamente) ed ha determinato l'interruzione del trattamento in un paziente che stava assumendo il dosaggio più basso del farmaco.

Sono stati segnalati 7 casi di ipoglicemia con pioglitazone 30 mg, 1 con placebo e nessuno con pioglitazone 15 mg. Tre pazienti hanno segnalato più di un episodio.

### Pioglitazone vs metformina in terapia add-on a una sulfanilurea

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di non inferiorità, durato 52 settimane, ha valutato efficacia e sicurezza di pioglitazone (dose iniziale 15 mg/die, titolazione forzata fino a 45 mg/die) rispetto a metformina (dose 850 mg fino a 3 volte/die) come terapia add-on in 639 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con dosi stabili di una sulfanilurea, pari ad almeno il 50% della dose massima raccomandata o alla dose massima tollerata da almeno 3 mesi.<sup>6</sup>

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 52 settimane rispetto al baseline.

Sono stati, inoltre, valutati tra gli **esiti secondari** la variazione della glicemia a digiuno e i livelli di albumina e creatinina urinari.

Nel report dello studio non è stato esplicitato il margine di non inferiorità. L'analisi è stata condotta nella popolazione ITT.

Le sulfaniluree maggiormente utilizzate sono state: glibenclamide (42% dei pazienti), gliclazide (31% dei pazienti) e glimepiride (19% dei pazienti).

**Effetti sul controllo glicemico:** al termine delle 52 settimane non sono emerse differenze significative tra i 2 trattamenti. La differenza media nella variazione dei livelli di HbA1c tra pioglitazone e metformina è stata di -0,16% (95% CI da -0,01 a +0,32).

La percentuale di pazienti in cui i livelli di HbA1c si sono ridotti al di sotto del 7% è stata simile nei 2 gruppi: 39% con pioglitazone e 40% con metformina.

**Effetti sul peso:** al termine delle 52 settimane i pazienti trattati con pioglitazone erano aumentati mediamente di 2,8 kg e nei pazienti trattati con metformina il peso si era ridotto di 1 kg.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

**Eventi avversi:** le ipoglicemie hanno rappresentato l'evento avverso più frequentemente segnalato sia con pioglitazone che con metformina (10,7% dei pazienti e 14,1%, rispettivamente). Gli eventi avversi gastrointestinali sono risultati più frequenti con metformina (23,4% dei pazienti vs 12,2% con pioglitazone) e gli edemi lievi moderati sono stati più frequenti con pioglitazone (6,9% dei pazienti vs 1,6% con metformina).

Lo studio sopra descritto è poi proseguito per un ulteriore anno e i risultati a 104 settimane sono stati presentati in un report, congiuntamente a quelli di uno studio di confronto tra pioglitazone e gliclazide come terapia add-on a metformina.<sup>7</sup>

I risultati hanno sostanzialmente confermato quanto già osservato a 52 settimane:

**Effetti sul controllo glicemico a 104 settimane:** non vi sono state differenze significative tra metformina e pioglitazone in termini di riduzione dei livelli di HbA1c: la differenza tra i due trattamenti è stata di -0,13 con un 95% CI da -0,06 a +0,31.

**Effetti sul peso a 104 settimane:** i pazienti trattati con pioglitazone sono aumentati di 3,7 kg mentre il peso nei pazienti trattati con metformina si è ridotto di 1,7 kg.

Hanno interrotto il trattamento per gli eventi avversi l'8,8% dei pazienti trattati con pioglitazone e il 10% con metformina.

### Discussione:

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

- nessuno degli studi disponibili ha valutato specificamente l'associazione preconstituita di pioglitazone e glimepiride, ma la glimepiride ha rappresentato solamente una delle possibili sulfaniluree con cui i pazienti erano già in trattamento prima dell'arruolamento negli studi che hanno valutato pioglitazone in add-on in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dalla terapia in atto
- le dosi di glimepiride utilizzate sono state variabili e quindi non sovrapponibili a quelle dell'associazione preconstituita
- in Tandemact® glimepiride, infatti, è presente alla dose fissa di 4 mg per compressa, un dosaggio mediamente superiore a quello utilizzato nella pratica clinica (2 mg), quindi la frequenza degli eventi avversi non è prevedibile dagli studi
- i dati di efficacia e sicurezza sono, quindi, da considerare insufficienti

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 NON FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN l'associazione preconstituita di pioglitazone e glimepiride. Tale associazione non sarà quindi valutata per definirne il posto in terapia da parte del Gruppo di lavoro Farmaci diabetologici.

### Bibliografia

1. Tandemact® Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso: maggio 2011).
2. Pioglitazone/Glimepiride (Duetact) for Diabetes. Med Lett 2007; 49:9-10.
3. Pioglitazone + glimepiride (Tandemact®). Association à éviter (ter). Rev Prescr 2007; 27:333.
4. EPAR Tandemact® (accesso: maggio 2011).
5. Kipnes MS et al. Pioglitazone Hydrochloride in Combination with Sulfonylurea Therapy Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-controlled Study. Am J Med 2001;111:10-17.
6. Hanefeld M et al. One-Year Glycemic Control With a Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus a Sulfonylurea Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27:141-7.

### - associazione preconstituita di pioglitazone e metformina **APPROVATO**

Competact®, Glubrava® 15 mg di pioglitazone e 850 mg di metformina 56 compresse rivestite, Classe A, RR, PHT, A10BD05

Non è pervenuta alcuna richiesta di inserimento in PT AVEN, tuttavia l'associazione era presente nei Prontuari terapeutici Locali di tre delle province AVEN (Parma, Reggio Emilia e Piacenza) pertanto durante la stesura del PT unico di AVEN non è stata inclusa ma si era ritenuto opportuno demandarne la valutazione al Gruppo AVEN Farmaci Diabetologici.

Il Gruppo è stato attivato e, pertanto, occorre che la CF AVEN ne decida l'eventuale inserimento in Prontuario al fine di permetterne la definizione del ruolo in terapia.

### Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

#### Note della Segreteria Scientifica:

Entrambe le specialità disponibili in commercio per l'associazione pioglitazone + metformina, Competact® e Glubrava®, sono state autorizzate mediante procedura centralizzata EMA, rispettivamente del 28 luglio 2006 e del 11 dicembre 2007.

Competact® è in commercio in Italia dalla fine di maggio 2007 e Glubrava® da gennaio 2010.

L'associazione è registrata per il "trattamento di pazienti con DMT2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso che non ottengono un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale", alla posologia di 1 compressa 2 volte/die durante o dopo i pasti, corrispondente a 30 mg/die di pioglitazone e 1.700 mg/die di metformina (MTF).<sup>1,2</sup>

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, studi di bioequivalenza su volontari sani hanno dimostrato che l'associazione è bioequivalente ai singoli principi attivi somministrati separatamente.<sup>1,2</sup>

La tabella seguente riassume i dati di farmacocinetica dei singoli principi attivi e la posologia giornaliera:

	<b>Pioglitazone</b>	<b>Metformina</b>
<b>Posologia</b>	15 - 45 mg <b>una volta/di, indipendentemente dal cibo</b>	500 - 850 mg <b>2-3 volte/di</b> durante o dopo i pasti.
<b>Dose massima</b>	45 mg/di	3 gr/die
<b>C max</b>	-----	4 µg/mL
<b>T max</b>	2 h	2,5 h
<b>Biodisponibilità</b>	80%	50-60%
<b>Legame p. plasmatiche</b>	> 99%	Trascurabile
<b>Clearance</b>	-----	> 400 ml/min (filtrazione glomerulare)
<b>Emivita terminale</b>	5-6 h (immodificato) 16-23 h (metaboliti attivi)	6,5 h
<b>V distribuzione</b>	0,25 l/kg	63 - 276 L Si distribuisce negli eritrociti
<b>Metabolismo</b>	Metabolismo epatico (CYP 450)	Escreta inalterata nelle urine

L'associazione pioglitazone + metformina è presente in PTR. In PT AVEN sono presenti i singoli principi attivi.

La Tabella seguente riporta un confronto dei costi die e annuali relativi al trattamento con i singoli principi attivi e con l'associazione preconstituita:

	<b>Costo ospedaliero (€) alla posologia media/die di 30 mg di pioglitazone + 1.770 mg di MTF</b>	
	<b>Costo trattamento/die</b>	<b>Costo/anno</b>
<b>MTF 850 mg cpr</b>	0,08	29,2
<b>Pioglitazone 30 mg cpr</b>	1,22	445,3
<b>Pioglitazone 15 mg + MTF 850 mg cpr</b>	1,21	441,6

### Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library<sup>c</sup>, ha reperito 65 RCT e 1 revisione sistematica Cochrane. La ricerca bibliografica effettuata all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci ha reperito un articolo.<sup>3</sup>

Nessuno degli RCT reperiti ha valutato specificamente l'efficacia dell'associazione preconstituita di pioglitazone e metformina. Pioglitazone è stato valutato come terapia add-on a metformina:

- vs placebo
- vs una sulfanilurea

### Pioglitazone vs placebo in terapia add-on a metformina

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, durato 16 settimane, con estensione in aperto, ha valutato efficacia e tollerabilità di pioglitazone alla posologia di 30 mg/die rispetto a placebo come terapia add-on in 328 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con metformina a dosi stabili da almeno 30 giorni.<sup>4</sup>

I pazienti che dopo, un periodo in cieco singolo, di durata variabile da 1 a 4 settimane, in cui hanno assunto la dose abituale di metformina + placebo, avevano livelli di HbA1c pari ad almeno l'8% sono stati randomizzati a ricevere:

- pioglitazone al dosaggio di 30 mg/die
- oppure
- placebo

per 16 settimane. Ai pazienti che hanno completato il trattamento è stato proposto di entrare nella fase in aperto in cui hanno ricevuto il tiazolidindione in add-on a MTF per 72 settimane.

Sono stati valutati gli effetti sul controllo metabolico (livelli di HbA1c, glicemia, livelli di insulina e C-peptide) e sul profilo lipidico. L'analisi è stata condotta sulla popolazione ITT.

Hanno completato lo studio 249 pazienti sui 328 arruolati (76%). Tra le cause più comuni di interruzione del trattamento vi sono state l'inefficacia sul controllo glicemico (13% dei pazienti con pioglitazone e 23% con placebo) e gli eventi avversi (3% con pioglitazone e 2% con placebo).

**Effetti sul controllo metabolico:** pioglitazone è risultato significativamente più efficace del placebo in termini di riduzione sia dei livelli di HbA1c (a 16 settimane si è avuta una riduzione dei livelli di HbA1c di -0,64% con il tiazolidindione vs un aumento di +0,19% con placebo, con una differenza di -0,83%) che della glicemia a digiuno (con una differenza a 16 settimane di -37,7 mg/dl a favore di pioglitazone).

Al termine delle 72 settimane di durata dell'estensione in aperto, i 249 pazienti che hanno proseguito il trattamento hanno avuto una riduzione dei livelli di HbA1c di -1,36% e della glicemia a digiuno di -63,0 mg/dl.

**Effetti sul peso:** al termine dello studio, i pazienti trattati con pioglitazone erano aumentati di 0,95 kg e i pazienti che avevano assunto placebo avevano perso 1,36 kg.

**Eventi avversi:** la frequenza degli eventi avversi è risultata simile nei 2 gruppi. Tuttavia, gli edemi sono stati più frequenti nei pazienti trattati con pioglitazone (5,9% rispetto a 2,5% con placebo). Un paziente per gruppo ha segnalato ipoglicemia.

### Pioglitazone vs una sulfanilurea in terapia add-on a metformina

#### 1. Pioglitazone vs gliclazide in terapia add-on a metformina

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, durato 52 settimane, ha confrontato pioglitazone (dose iniziale: 15 mg/die, titolato nell'arco di 16 settimane fino a 45 mg/die o alla dose massima tollerata) con gliclazide (dose iniziale 80 mg/die, titolata nell'arco di 16 settimane fino alla dose massima di 160 mg x 2 die) come terapia add-on in 630 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con la sola metformina (ad un dosaggio pari ad almeno il 50% della dose massima raccomandata o alla dose massima tollerata per almeno 3 mesi).<sup>5</sup>

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 52 settimane rispetto al baseline.

---

<sup>c</sup> Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: "pioglitazone"[Supplementary Concept] AND "metformin" Limiti: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years"  
Stringhe utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "pioglitazone" AND "diabetes"

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Sono stati valutati come **esiti secondari**: la variazione della glicemia a digiuno, dei livelli di insulina e C-peptide, il profilo lipidico, i livelli di albumina e creatinina urinari.

**Effetti sul controllo metabolico:** al termine delle 52 settimane non si sono evidenziate differenze significative tra i 2 trattamenti per quanto riguarda l'esito primario: la riduzione media dei livelli di HbA1c è stata pari a -0,99% con pioglitazone e di -1,01% con gliclazide, con una differenza di -0,02% (95% CI da -0,15% a +0,19%).

Anche per quanto riguarda la glicemia a digiuno non vi sono state differenze significative tra i 2 trattamenti: la glicemia media si è ridotta di 2,1 mmol/L con pioglitazone e di 1,6 mmol/L con gliclazide, con una differenza di -0,5 mmol/L (95% CI da -0,6 a +0,3).

**Effetti sul peso:** al termine delle 52 settimane, i pazienti trattati con pioglitazone erano aumentati di 1,5 kg, quelli trattati con gliclazide di 1,4 kg.

**Eventi avversi:** le ipoglicemie hanno rappresentato l'evento avverso più frequentemente segnalato con la sulfanilurea (11,2% dei pazienti, rispetto a 1,3% dei pazienti con pioglitazone). Non sono state segnalate ipoglicemie gravi, tuttavia 2 pazienti hanno interrotto il trattamento per questa ragione.

Gli edemi hanno rappresentato l'evento avverso più frequente con pioglitazone (6,3% dei pazienti, rispetto a 2,2% dei pazienti con gliclazide). Un paziente ha interrotto il trattamento per questa causa.

Lo studio sopra descritto è poi proseguito per un ulteriore anno e i risultati a 104 settimane sono stati presentati in un report, congiuntamente a quelli dello studio di confronto tra pioglitazone e metformina in terapia add-on a una sulfanilurea sopra riportati.<sup>7</sup>

**Effetti sul controllo metabolico a 104 settimane:** non vi sono state differenze significative tra pioglitazone e gliclazide in termini di riduzione dei livelli di HbA1c. I livelli di HbA1c si sono ridotti al di sotto del 7,0% nel 30,6% dei pazienti con pioglitazone e nel 25,2% dei pazienti con gliclazide.

**Effetti sul peso:** al termine delle 104 settimane il peso era aumentato di 2,5 kg con pioglitazone e di 1,2 kg con gliclazide.

**Eventi avversi:** il 6,9% dei pazienti trattati con pioglitazone e il 6,7% dei pazienti trattati con gliclazide ha interrotto il trattamento per gli eventi avversi.

Le ipoglicemie hanno avuto una frequenza del 2,2% con pioglitazone e dell'11,5% con gliclazide; gli edemi del 7,6% con pioglitazone e 3,5% con gliclazide.

## 2. Pioglitazone vs glimepiride in terapia add-on a metformina

Un RCT multicentrico, a gruppi paralleli, in aperto, di non inferiorità, della durata di 26 settimane (+ 2 settimane di stabilizzazione), ha confrontato pioglitazone (dose iniziale: 30 mg/die, titolato nell'arco di 6 settimane fino a 45 mg/die o alla dose massima tollerata) con glimepiride (dose iniziale: 2 mg/die, titolata nell'arco di 6 settimane fino a 8 mg/die o alla dose massima tollerata) come terapia add-on in 210 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con metformina a pronto rilascio o a rilascio modificato a dosi stabili (1-2,5 g/die la prima; 0,5-2 g/die, la seconda) da almeno 2 mesi.<sup>6</sup>

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dagli effetti sul controllo glicemico espressi in termini di variazione dei livelli di HbA1c al termine dello studio rispetto al baseline. Nel report dello studio non era esplicitato il margine di non inferiorità. L'analisi è stata condotta nella popolazione ITT.

Sono stati, inoltre, valutati (tra gli **esiti secondari**) la percentuale di pazienti in cui i livelli di HbA1c sono scesi a valori  $\leq 7\%$  e la variazione rispetto al baseline della glicemia a digiuno.

**Effetti sul controllo metabolico:** al termine delle 26 settimane non vi sono state differenze significative tra pioglitazone e glimepiride in termini di riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline (-1,23% con pioglitazone e -1,30% con glimepiride, con una differenza di -0,7%, 95% CI da -0,28 a +0,13).

Inoltre, non vi sono state differenze significative nella percentuale di pazienti in cui i livelli di HbA1c sono scesi a valori  $\leq 7\%$  (55,1% dei pazienti trattati con pioglitazone e 56,3% dei pazienti trattati con glimepiride).

**Effetti sul peso:** al termine delle 26 settimane in entrambi i gruppi i pazienti erano aumentati di peso, senza differenze significative tra i 2 trattamenti (+ 1,74 kg con glimepiride e + 1,85 kg con pioglitazone).

**Eventi avversi:** hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi 1 paziente con glimepiride e 4 con pioglitazone.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Le ipoglicemie, di cui nessuna grave, hanno avuto una frequenza del 33% con glimepiride e dello 0,9% con pioglitazone. Gli edemi hanno avuto una frequenza del 4% con pioglitazone e dell'1% con glimepiride.

### Bibliografia

1. Competact®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso: maggio 2011).
2. Glubrava®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso: maggio 2011).
3. Pioglitazone/metformina. Dialogo sui Farmaci 2007; vol n. 6:290.
4. Einhorn D et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Ther 2000; 22:1395-408.
5. Matthews DR et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev 2005; 21: 167-174.
6. Umpierrez G et al. glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. Curr med Res Opin 2006; 22:751-9.

### Discussione:

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

- anche per l'associazione preconstituita di pioglitazone e metformina non sono disponibili studi specifici, anche se sono disponibili RCT che hanno valutato il tiazolidindione in terapia add-on a metformina
- in generale si può affermare che i tiazolidindioni sono stati poco utilizzati in Italia per tradizione e, attualmente, è disponibile solo pioglitazone in quanto rosiglitazone è stato ritirato dal commercio per ragioni di sicurezza
- il tiazolidindione rappresenta una delle possibili alternative da utilizzare in add-on a metformina nei pazienti in cui il controllo della glicemia non è sufficiente con la MTF utilizzata da sola seppur alla dose efficace (2-3 g/die)
- poiché è stato attivato il Gruppo AVEN Farmaci Diabetologici sarebbe opportuno che tale associazione venisse valutata dal Gruppo in modo da stabilirne un possibile ruolo in terapia, considerando gli studi disponibili e i loro limiti metodologici e di trasferibilità (es. non studi della associazione preconstituita, alle dosi presenti nella specialità medicinale)

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 a sottoporre al Gruppo di lavoro Farmaci diabetologici** l'associazione preconstituita pioglitazone + metformina al fine di definirne il posto in terapia. In tale occasione saranno valutate anche le associazioni preconstituite delle incretine sitagliptin e vildagliptin con metformina. La CF AVEN propone, pertanto, di inviare le proprie valutazioni al Gruppo diabetologi per la condivisione finale relativamente alla definizione del posto in terapia di tutte e tre le associazioni.

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

Nel documento In Primo piano relativo alla riunione della CRF del 16 marzo 2011, sono riportate le decisioni assunte relativamente a:

- a) Cetuximab ev:** è stata inclusa in PTR l'indicazione terapeutica "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" al fine di rendere disponibile il farmaco per tale indicazione negli schemi terapeutici che ne prevedono l'impiego.
- b) Moxifloxacina cloridrato os:** è stata inclusa in PTR l'indicazione terapeutica "per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica lieve o moderata (cioè infezione del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, comprese la salpingite e l'endometrite), non associata ad ascesso tubo-ovarico o pelvico" al fine di rendere disponibile in prontuario il fluorochinolone per tale indicazione terapeutica.
- c) Tocilizumab sc:** è stato inserito in PTR, con il relativo documento "Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto: il posto in terapia del Tocilizumab" elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci Biologici in Reumatologia (Documento PTR n. 126), in continuità al Doc. PTR n. 97.
- d) Canakinumab sc:** è stato inserito in PTR, con la relativa scheda di valutazione (Documento PTR n. 127)

### Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La motivazione riportata è la seguente: ad oggi, il Canakinumab è l'unico farmaco autorizzato per le CAPS, nonostante in letteratura sia riportato l'utilizzo off-label di anakinra, pertanto la CRF decide di inserirlo in PTR.

Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la sintomatologia della CAPS, sebbene a breve termine e con end-point surrogati. Gli effetti attesi a lungo termine riguardano la riduzione/prevenzione della amiloidosi e del danno d'organo, ma ad oggi non esiste alcun dato in tal senso.

In considerazione del costo estremamente elevato e a fronte di dati clinici modesti, la CRF ritiene che il canakinumab debba essere prescritto, da parte di centri afferenti alla rete regionale delle malattie rare, con specifica richiesta motivata personalizzata (RMP) da inoltrare alla farmacia interna. Contestualmente, deve essere prodotta una relazione clinica da inviare alla Commissione locale con cadenza periodica al fine di monitorare efficacia, tollerabilità e sicurezza del canakinumab. In particolare, la relazione clinica dovrà attestare la presenza delle seguenti condizioni:

1. positività per la mutazione a carico del gene NLRP3/CIAS1;
2. episodi della malattia ricorrenti
3. grado di attività della malattia moderato-severo

**e) Erlotinib:** Non è stata inclusa in PTR l'indicazione terapeutica "In monoterapia come trattamento di mantenimento in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con malattia stabile dopo 4 cicli di una prima linea di chemioterapia standard a base di platino". La CRF non ha ritenuto opportuno includere tale indicazione terapeutica poiché non è rimborsata dal SSN.

#### **IV. Presentazione delle "Linee Guida Terapeutiche della RER per il Trattamento sistemico dell'artrite Reumatoide nell'adulto- Il posto in terapia del Tocilizumab".**

Poiché alla Segreteria Scientifica della CF AVEN sono pervenute tre richieste di inserimento di tocilizumab in PT AVEN, si è ritenuto opportuno cogliere l'occasione del recepimento da parte della CRF (nella riunione del 16 marzo 2011) del documento relativo al posto in terapia di questo farmaco nel trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto a cura del Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in reumatologia della Regione Emilia-Romagna per discuterne l'inserimento in PT AVEN.

In particolare, le richieste sono pervenute da:

- Dr.ssa Gilda Sandri U.O.P. Reumatologia Policlinico di Modena
- Dr. Carlo Salvarani U.O. Reumatologia ASMN - Reggio-Emilia
- Dr. Giovanni Del Sante U.O. Medicina Interna e Reumatologia AO Parma

nel periodo compreso tra Aprile e Giugno 2010.

In tutte le richieste l'indicazione proposta coincide con quella registrata, ovvero "tocilizumab in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. Ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato".<sup>1</sup>

La Dott.ssa Marata presenta il documento regionale relativo al posto in terapia del tocilizumab nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Sulla base dell'analisi delle evidenze riportate in letteratura, la raccomandazione espressa dal Gruppo di lavoro relativamente a tocilizumab è la seguente:

*"Dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli anti TNF alfa, rituximab ed abatacept, il Gruppo di lavoro concorda che un trattamento con tocilizumab potrà essere considerato:*

- *in combinazione con il MTX quando tutte le seguenti condizioni siano verificate:*
  - AR attiva (vedi definizione a pag 8 della LG 2)
  - fallimento o intolleranza ad almeno un DMARD
  - fallimento o intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

*Non ci sono dati sufficienti per stabilire un criterio di scelta fra un 2° anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab; sarà quindi il criterio clinico ad orientare la scelta.*

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- *in monoterapia, in caso di intolleranza a MTX e dopo aver verificato tollerabilità ed efficacia di etanercept e adalimumab (vedi raccomandazione pag 12 della LG 2).*  
*L'utilizzo del tocilizumab (in monoterapia o in associazione al MTX) prima di un anti TNF alfa è di norma non raccomandato e dovrà pertanto essere autorizzato caso per caso con specifica e motivata richiesta alle singole Commissioni Locali del Farmaco."*

### Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione del documento sono emerse le seguenti considerazioni:

- la CF AVEN concorda con le conclusioni emerse dai lavori del Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in reumatologia della Regione Emilia-Romagna.

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** ad inserire in PT AVEN tocilizumab con le limitazioni individuate nel documento PTR n. 126 "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto: il posto in terapia del tocilizumab" elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale sui Farmaci Biologici in Reumatologia, ovvero:

"il trattamento con tocilizumab è indicato:

- in combinazione con MTX quando tutte le seguenti condizioni si sono verificate:
  - AR attiva
  - Fallimento o intolleranza ad almeno un DMARD
  - Fallimento o intolleranza ad almeno un anti TNF alfa
  - Non ci sono dati sufficienti per stabilire un criterio di scelta fra un 2° anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab; sarà quindi il criterio clinico ad orientare la scelta.
- in monoterapia, in caso di intolleranza a MTX e dopo aver verificato tollerabilità ed efficacia di etanercept e adalimumab.

L'utilizzo di tocilizumab (in monoterapia o in associazione al MTX) prima di un anti TNF alfa è di norma non raccomandato e dovrà pertanto essere autorizzato con specifica e motivata richiesta alle singole Commissioni locali del farmaco."

Per quanto riguarda l'AVEN, la valutazione delle RMP sarà effettuata dai NOP provinciali.

### Bibliografia

1. Roactemra®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso: maggio 2011).
2. Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento della linea guida: Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto. Il posto in terapia del tocilizumab. Linee guida terapeutiche n.2. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, febbraio 2011. <http://www.saluter.it/documentazione/ptr>

Poiché non era presente il clinico designato per l'analisi di pegfilgrastim, la discussione del farmaco non è avvenuta ed è stata rimandata alla riunione successiva.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.