

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CAFFEINA CITRATO ATC N06BC01 (PEYONA®)

Presentata da Prof. Fanos Vassilios – Direttore S.C. Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Puericultura e Nido dell'AOU di Cagliari

In data novembre 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Il preparato galenico usato per anni come standard terapeutico per il trattamento delle apnee dei neonati prematuri ha dato origine da novembre 2011 alla specialità Peyona. Questo farmaco può evitare la necessità della presenza di un laboratorio galenico in grado di produrre un preparato sterile e apirogeno da utilizzare endovena nei neonati prematuri.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

I casi di cessazione improvvisa della respirazione dei neonati prematuri, che si protraggono per almeno 20 secondi, sono dovuti principalmente all'immaturità del centro respiratorio del tronco cerebrale. Questi possono essere associati a diverse sequele quali paralisi cerebrale, deficit cognitivo e retinopatia severa.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

E' essenziale un trattamento che abbia l'obiettivo di ridurre la frequenza e la gravità degli episodi apneici. La FDA prevede come standard terapeutico l'utilizzo della caffeina citrato.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

E' indicato nell' Apnea primaria di neonati prematuri.

E' un farmaco orfano.

Trattamento da effettuare esclusivamente presso un'unità di terapia intensiva neonatale, sotto la supervisione di un medico esperto in terapia intensiva neonatale. Si consiglia di effettuare monitoraggio dei livelli plasmatici di caffeina sia al tempo zero che durante il trattamento.

Posologia

Dose di carico: 20mg/Kg di caffeina citrato EV in un arco di 20 minuti;

Dose mantenimento: 5mg/Kg/die di caffeina citrato EV in un arco di 10 minuti o OS.

E' un farmaco ospedaliero classificato in fascia C, ed è sottoposto a monitoraggio intensivo.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, ha comparato l'efficacia di caffeina citrato rispetto al placebo in 85 prematuri (da 28 a 33 settimane di età gestazionale) affetti da apnea della prematurità. La dose endovenosa di attacco è stata di 20 mg/kg di caffeina citrato, seguita da dose quotidiana di mantenimento di 5

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

mg/kg per via endovenosa o orale (attraverso un sondino) per un tempo fino a 10-12 giorni. In caso di permanenza di apnea incontrollata il protocollo permetteva il "salvataggio" dei neonati con una seconda dose di attacco *open-label*, pari a 20 mg/kg di caffeina citrato dopo il giorno 1 del trattamento e prima del giorno 8.

L'efficacia del trattamento, a base di caffeina citrato, è stata testata valutando i giorni senza apnea nei neonati trattati rispetto ai neonati a cui era stato somministrato il placebo (3,0 giorni, contro 1,2 giorni per il placebo; $p=0,005$); una performance positiva si ottiene anche osservando la percentuale di neonati senza apnea per un periodo superiore agli 8 giorni (caffeina: 22% contro placebo: 0%).

Un ulteriore studio multicentrico, controllato vs placebo, che ha arruolato 2006 pazienti, ha valutato gli esiti del trattamento con caffeina citrato a breve ed a lungo termine (18-21 mesi).

I piccoli pazienti sono stati trattati con una dose d'attacco, per via endovenosa, pari a 20 mg/kg, seguita da una dose quotidiana di mantenimento di 5 mg/kg. In caso di persistenza dell'apnea, la dose quotidiana di mantenimento poteva essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg/kg di caffeina citrato. In base alle variazioni del peso corporeo del neonato le dosi venivano aggiustate e potevano essere somministrate per via orale se il neonato era in grado di tollerare un'alimentazione enterale.

L'efficacia del trattamento è stata valutata comparando alcuni indicatori nei pazienti trattati con il farmaco rispetto al gruppo placebo. Nel gruppo dei trattati si è ottenuto un miglioramento della percentuale di displasia broncopolmonare [odds ratio (95% IC) 0,63 (0,52 – 0,76)] e della percentuale della sopravvivenza senza disabilità neurologica e dello sviluppo [odds ratio (95% CI) 0,77 (0,64 -0,93)].

E' da sottolineare che l'effetto della caffeina sui decessi o sulle disabilità era subordinato al grado di supporto respiratorio di cui i neonati hanno avuto accesso al momento della randomizzazione, con un maggior beneficio per coloro che lo avevano ottenuto. La tabella seguente riepiloga tali risultati:

Decessi o disabilità, a seconda del sottogruppo di supporto respiratorio all'ingresso dello studio	
Sottogruppi	Odds ratio (95% IC)
Nessun supporto	1,32 (0,81 - 2,14)
Supporto non invasivo	0,73 (0,52 - 1,03)
Tubo endotracheale	0,73 (0,57 - 0,94)

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili altri farmaci per le stesse indicazioni terapeutiche. L'unica alternativa alla specialità è il preparato galenico, che necessita per l'allestimento un laboratorio galenico attrezzato per la preparazione di formulazioni sterili per la somministrazione endovenosa.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Lo standard terapeutico non cambia. Fino a adesso è sempre stato utilizzato il prodotto galenico sotto la diretta

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

responsabilità del medico prescrittore. La registrazione della specialità per un'indicazione terapeutica così delicata evita la necessità di presenza di un laboratorio galenico per l'allestimento di preparazioni sterili.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Il costo per confezione è di euro 324 per 10 fl, ovvero 32,4 euro per 20mg di caffeina citrato corrispondenti a 10mg di caffeina base, il costo del trattamento dipende dal dosaggio utilizzato e dai tempi di trattamento.

I costi del preparato galenico (1000g di sostanza base costa 336 euro) sono inferiori di un ordine di grandezza di almeno 100 volte, si deve precisare però che per l'allestimento è necessario disporre di un laboratorio galenico attrezzato per la preparazione di formulazioni iniettabili.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Non sono disponibili altre specialità medicinali per le stesse indicazioni terapeutiche. Per la preparazione galenica è necessario disporre di un laboratorio galenico attrezzato per la preparazione di formulazioni iniettabili.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study *Pharmacotherapy* 2000 20:644-652.
2. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity *N Eng J Med* 2006;354:2112-21.
3. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity *N Eng J Med* 2007 357:1893-1902.
4. Aranda JV, Beharry K, Valencia GB, Natarajan G, Davis J Caffeine impact on neonatal morbidities *J Mat-Fet Neonat Med* 2010 23: 20-23.
5. Scheda tecnica.