

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

**OGGETTO: Verbale riunione 27/04/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord**

**Presenti:** Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centeraro, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

**Assenti:** Lina Bianconi, Marilena Castellana, Silvia Chiesa, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Nilla Poncemmi.

Sono presenti Silvia Bessi, Silvia Borghesi, Lisa Daya, Antonia Delbue, Federica Gradellini in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 27 aprile alle ore 14.00 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 23 marzo 2010**

**II. Presentazione del documento regionale sui farmaci biologici in reumatologia e delle raccomandazioni ad oggi prodotte**

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

- associazione beclometasone/formoterolo
- inserto oftalmico di tropicamide e fenilefrina cloridrato

**IV. Rivalutazione del principio attivo buprenorfina in formulazione transdermica**

**V. Analisi delle classi ATC:**

- P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti*
- R – Sistema Respiratorio*

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

**VII. Varie ed eventuali**

**I. Approvazione del verbale della riunione del 23 marzo 2010**

Dall'analisi del verbale è emersa l'esigenza, da parte di alcuni componenti, di definire la tempistica con cui verrà affrontata la valutazione di dabigatran e rivaroxaban per i quali è stato sospeso il giudizio.

Dopo una lunga ed articolata discussione, si è giunti alla decisione finale di votare le proposte emerse dalla discussione stessa:

1. inserire il solo rivaroxaban in quanto presenta dati di superiorità rispetto alle EPBM;
2. inserirli entrambi;
3. definire la strategia di utilizzo più opportuna attraverso l'attivazione di un gruppo di esperti.

Dalla votazione è emersa la decisione di attivare il gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci anticoagulanti ed emoderivati al fine di approfondire la valutazione e condividerla con i principali esperti ed utilizzatori all'interno delle Aziende Sanitarie AVEN.

**II. Presentazione del documento regionale sui farmaci biologici in reumatologia e delle raccomandazioni ad oggi prodotte**

Nel 2009 la Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna in accordo con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco ha istituito il "Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna" allo scopo di individuare criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare, con il supporto metodologico del CeVEAS ed in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, ha realizzato il documento "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" presentato il 4 marzo us agli specialisti reumatologi ed alle Direzioni Sanitarie della Regione.

I farmaci biologici disponibili in quest'ambito e analizzati dal panel sono:

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

- a. gli agenti bloccanti il TNF-alfa:
- Infliximab: Ab monoclonale chimerico umano murino
  - Adalimumab: Ab monoclonale ricombinante umano
  - Etanercept: proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF-alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana;
- b. gli agenti anti-CD20 (deplezione B cellule):
- Rituximab: Ab monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20 (proteina di membrana specifica per i linfociti B);
- c. gli agenti bloccanti la costimolazione:
- Abatacept: proteina umana ricombinate e solubile costituita dal dominio extracellulare dell'Ag4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della IgG1 umana;
- d. gli agenti bloccanti l'interleuchina:
- Anakinra: antagonista del recettore per l'IL-1;
  - Tocilizumab: Ab monoclonale umanizzato anti IL- 6.

Come per il documento relativo ai farmaci biologici in dermatologia è stato scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

I quesiti individuati dal panel sono i seguenti:

1. Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva?  
Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione?  
Come definire il grado di attività dell' AR?  
Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?
2. Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?
3. Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?
4. Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa, (quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente)?
5. Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc...)?
6. Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?
7. Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?
8. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?
9. Quale posto in terapia per il rituximab?
10. Quale posto in terapia per l'abatacept?
11. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

Per ogni quesito il documento contiene la/le raccomandazioni concordate con il gruppo, le motivazioni e i commenti delle evidenze disponibili, eventuali valutazioni di rischi e benefici e l'identificazione degli indicatori per il monitoraggio della raccomandazione.

Il documento è stato approvato e fatto proprio dalla Commissione Regionale del Farmaco.

La CF AVEN decide di fare proprio il documento e di impegnarsi a diffonderlo ed implementarlo nell'Area Vasta Emilia Nord.

Resta inteso che i farmaci per i quali esiste una raccomandazione nel documento dovranno essere inseriti nel PT AVEN.

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

- associazione beclometasone/formoterolo **NON APPROVATO**

Formodual® - Foster® - Inuver® sol. press. per inalazione 120 erogazioni (100 mcg beclometasone + 6 mcg formoterolo); Classe A - RR; R03AK07

Le richieste sono pervenute da:

- Dr. Rossano Dallari, U.O. Pneumologia dell'Ospedale di Sassuolo dell'Az. USL di Modena
- Prof. Leonardo M. Fabbri, U.O. Pneumologia dell'Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
- Prof. Dario Olivieri, Clinica Pneumologica dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Dr. Nicola Facciolongo, U.O. Pneumologia, Dipartimento Cardio – toracico – vascolare e area critica dell'ASMN di Reggio Emilia.

Le motivazioni sono le seguenti: "la nuova associazione sfrutta la tecnologia MODULITE® che consente l'erogazione di particelle micronizzate extrafini; in virtù di questa formulazione il farmaco garantisce un'elevata deposizione polmonare e riduce la quota che impatta nell'orofaringe in modo da ottenere gli stessi benefici

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

terapeutici utilizzando una dose ridotta di steroide". "[...] La tecnologia MODULITE® inoltre consente di ottenere spray costituiti da una soluzione anziché da una sospensione: questo assicura un'elevata riproducibilità della dose e permette di modificare alcune caratteristiche dell'erogatore per ottenere una nebulizzazione dalla plume più lenta e duratura, con conseguente facilità di impiego dello spray per il paziente".

### Note della Segreteria Scientifica:

L'associazione beclometasone/formoterolo (Be/F) è stata autorizzata con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia dal settembre 2007 con la seguente indicazione "nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta2-agonisti a lunga durata d'azione".<sup>1</sup>

L'associazione Be/F non è indicata negli attacchi acuti di asma e per il trattamento iniziale dell'asma.

Posologia: 1 o 2 inalazioni/2 volte die (dosaggio raccomandato per adulti >18 anni); la dose giornaliera massima è di 4 inalazioni.

Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani e non sono disponibili dati in pazienti con funzionalità renale o epatica compromessa.

Va conservato in frigorifero tra 2 e 8° C fino alla dispensazione al paziente, poi va conservato a T ≤ 25°C al massimo per 5 mesi.<sup>1</sup>

La tecnologia Modulite® delle specialità medicinali contenenti l'associazione Be/F utilizza idrofluoroalcani (HFA) in sostituzione dei clorofluorocarburi (CFC) e permette l'utilizzo di formulazioni in soluzione al posto di quelle in sospensione. Le particelle in sospensione derivano dalla micronizzazione: hanno dimensioni piuttosto grandi e non omogenee (3-4 µm). Le particelle in soluzione sono invece di diametro più piccolo (0,8-1,2 µm) e più omogenee. Secondo la Ditta produttrice che ha sviluppato questa tecnologia, questa forma farmaceutica sembra permettere l'uso di particelle di farmaco maggiormente micronizzate con una lenta e migliore penetrazione nelle vie respiratorie consentendo così di erogare dosaggi di farmaco 2,5 volte minore rispetto all'usuale.<sup>2</sup>

L'associazione Be/F è stata inserita in PTR a gennaio 2010 con la seguente motivazione " la CRF ritiene che, pur a fronte di limiti degli studi registrativi (studi di non inferiorità, numero limitato di pazienti, endpoint surrogati) e dell'indicazione terapeutica rivolta solo al trattamento dell'asma, la combinazione Be/F sembra offrire vantaggi in termini di minore costo e di minore dose di corticosteroide inalata rispetto alle altre associazioni di steroidi/beta-2agonisti a lunga durata d'azione presenti in prontuario".

Della stessa categoria R03AK07 in tutti i PTP AVEN è presente l'associazione per inalazione

Budesonide/formoterolo - Symbicort Turbohaler 160/4,5 mcg 120 erogazioni che possiede la stessa indicazione per l'asma ma è indicata anche per la Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

I singoli principi attivi sono presenti nei PTP di:

- Parma e Reggio Emilia: Beclometasone 100 mcg 200 erogazioni
- Modena: Formoterolo 4,5 mcg 60 erogazioni
- Reggio Emilia: Formoterolo 12 mcg 60 erogazioni
- Parma e Modena: Formoterolo 100 mcg 200 erogazioni.

Il costo al pubblico di un flacone di Formodual® - Foster® - Inuver® è di 51,39 €, mentre il costo al pubblico di un flacone di Symbicort Turbohaler 160/4,5 mcg è di 65,70 €.

Se si considerano 2 inalazioni/die (dose minima) e 4 inalazioni/die (dose massima), il costo giornaliero dell'associazione Be/F è di circa 0,8565 - 1,713 € e per l'associazione budesonide/formoterolo di 1,095 - 2,19 €.

### Analisi delle evidenze disponibili:

Per l'associazione Be/F sono disponibili due studi registrativi (ICAT-SY e ICAT-SE)<sup>3,4</sup> ed un RCT<sup>5</sup> pubblicato nel 2009.

I due RCT registrativi, multicentrici, in doppio cieco e double-dummy e di non inferiorità hanno arruolato pazienti con asma da moderata a grave, di età compresa tra 18 e 65 anni. I pazienti inclusi assumevano dosi stabili di steroidi inalatori (non > 1000 mcg di beclometasone dipropionato) da almeno 4 settimane senza variazioni del Picco Espiratorio Forzato (PEF) > 15% e non dovevano aver assunto beta2-agonisti a lunga durata d'azione nelle 2 settimane precedenti lo studio. Tra i criteri di esclusione la diagnosi di BPCO o l'abitudine al tabagismo.

Per entrambi gli studi l'endpoint primario era la variazione del PEF rispetto al baseline, calcolato nelle ultime due settimane di trattamento. La non inferiorità era dimostrata se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza della variazione del PEF non superava - 20 l/min.

Nello studio ICAT-SY sono stati arruolati 219 pazienti randomizzati a ricevere Be/F 100/6 mcg (2 inalazioni 2 volte/die) oppure budesonide/formoterolo (Bu/F) 200/6 mcg (2 inalazioni 2 volte/die) per 12 settimane.

Al termine dello studio, in entrambi i gruppi il PEF era aumentato rispetto al baseline (338,3 l/min per Be/F e 337,8 l/min per Bu/F) con una differenza di 0,49 l/min. Il limite inferiore dell'IC95% è di - 11,97: pertanto la non inferiorità è stata dimostrata.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Nello studio ICAT-SE 228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Be/F 100/6 mcg o Fluticasone/salmeterolo 125/25 mcg 2 inalazioni x 2 volte/die per 12 settimane.

Il gruppo trattato con Be/F ha ottenuto un PEF inferiore rispetto al gruppo di controllo: con una differenza di -3,32 l/min rispetto al controllo soddisfacendo l'ipotesi di non inferiorità (IC 97,5%). Nessuna altra differenza negli endpoint secondari (riacutizzazioni e uso del salbutamolo al bisogno).

E' stata inoltre dimostrata una differenza statisticamente significativa nella Capacità Vitale Forzata (FVC è il volume totale di aria espulsa in un'espirazione forzata partendo da un'inspirazione completa) che è risultata, alla fine della dodicesima settimana di trattamento, a favore dell'associazione Be/F.

E' stato inoltre reperito un RCT<sup>5</sup> multicentrico, in doppio cieco, della durata di 24 settimane; sono state arruolate 645 pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni, con asma da moderata a grave non controllata da terapia con corticosteroidi e FEV compresa tra 40% e 80%.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere B/F extra fine 200 mcg/12 mcg 2 volte/die (212 pz) o Be 500 mcg 2 volte/die + F 12 mcg 2 volte/die (220 pz) oppure Be 500 mcg 2 volte/die (213 pz).

L'obiettivo dello studio era dimostrare la non inferiorità dell'associazione fissa di Be/F rispetto a Be e F in associazione estemporanea e la superiorità verso Be in monoterapia. Anche in questo caso la non inferiorità era dimostrata se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza della variazione del PEF non superava - 20 l/min.

L'endpoint primario era il PEF mattutino: entrambe le associazioni (Be/F e Be + F in combinazione estemporanea) hanno dimostrato un miglioramento del PEF mattutino rispetto al baseline (rispettivamente da 318,37 a 339,64 l/min e da 310,26 a 332,37 l/min); la combinazione Be/F è risultata non inferiore a Be + F (7,27 l/min; IC95% - 6,29 a 20,82). Entrambe le combinazioni hanno dimostrato la superiorità rispetto al Be in monoterapia.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è stata simile e senza differenze significative nei diversi gruppi di trattamento e per lo più di lieve entità.

Non sono state segnalate anomalie elettrocardiografiche di rilievo anche se l'età media dei pazienti è inferiore ai 50 anni in tutti gli studi considerati; inoltre il numero totale dei pazienti arruolati nei 3 RCT rende poco probabile il riscontro di reazioni avverse rare e molto rare.

### Discussione:

Nel corso della discussione sono emerse le seguenti osservazioni:

1. Secondo le LG GINA, la prevalenza dell'asma è variabile tra 1% e 18%; in Italia, prendendo come riferimento le pubblicazioni nazionali, è accettabile una stima di prevalenza in un range compreso tra 3% e 6% della popolazione generale. L'obiettivo del trattamento dell'asma è quello di raggiungere il controllo delle manifestazioni cliniche della malattia per periodi prolungati. Quando l'asma è controllata, i pazienti possono evitare la maggior parte degli attacchi, sintomi pericolosi sia diurni che notturni e mantenere un'attività fisica normale;<sup>6,7</sup>

2. Numerosi studi hanno dimostrato la capacità dei beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) in terapia cronica di ridurre il ricorso ai beta2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) e di aumentare i giorni liberi da sintomi. Bisogna però sottolineare che esistono numerose controversie riguardo la presunta e totale sicurezza dei LABA, in particolare riguardo a un potenziale incremento di riacutizzazioni molto gravi e di mortalità.

La FDA ha infatti di recente eliminato l'uso dei LABA da soli nella terapia dell'asma e pubblicato un "black box warning label" che dovrà essere riportato su tutti i foglietti illustrativi e le schede tecniche dei prodotti contenenti formoterolo e salmeterolo che ricorda ai clinici e ai pazienti che l'uso di questi principi attivi può determinare un aumento delle riacutizzazioni gravi e la conseguente mortalità;<sup>11</sup>

3. Occorre sottolineare che nei PTP delle Province AVEN sono già presenti sia corticosteroidi sia beta2-agonisti, da soli o in associazione, per il trattamento dell'asma e della BPCO; pertanto i presenti concordano che sia necessario valutare se sia utile l'inserimento di una nuova associazione steroide/LABA e se il nuovo device costituisca un criterio di innovatività rispetto ai principi già presenti in PTP;

4. Dall'analisi delle evidenze disponibili, l'associazione Be/F si è dimostrata non inferiore a budesonide/formoterolo e a fluticasone/salmeterolo nel migliorare il PEF in pazienti affetti da asma da moderata a grave. I presenti concordano che la nuova associazione proposta non apporti alcun reale vantaggio all'attuale bagaglio terapeutico in termini di efficacia e sicurezza anche in considerazione del numero e della qualità metodologica delle evidenze che ne supportano l'uso. Deve inoltre essere considerato il fatto che avendo il nuovo farmaco l'unica indicazione registrata per l'asma non si sostituisce totalmente ad alcuna delle associazioni già presenti in prontuario. Inoltre la posologia consigliata in scheda tecnica per Be/F (1 o 2 inalazioni 2 volte/die) non è quella impiegata negli studi clinici, in cui sono state somministrate esclusivamente 2 inalazioni per 2 volte/die.

5. Si conviene che il dosaggio complessivo di steroide presente nell'associazione Be/F, anche alla posologia massima consigliata, è inferiore rispetto a quello erogato dalle altre associazioni e previsto dalle principali LG; negli studi clinici analizzati però non è stato dimostrato se tale aspetto possa realmente costituire un vantaggio, soprattutto nei trattamenti a lungo termine vista la durata degli RCT disponibili (12 o 24 settimane).

Alla luce delle considerazioni sopraesposte, i presenti concordano sul fatto che gli unici 3 RCT disponibili possiedono alcuni limiti metodologici (ridotto numero di pazienti arruolati, breve durata ed endpoint surrogati) che non consentono di dimostrare l'innovatività di questa associazione, costituita da beclometasone e formoterolo principi attivi peraltro già disponibili singolarmente nei PTP dell'AVEN e che l'unico reale vantaggio sembra essere

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

il costo inferiore rispetto all'associazione budesonide/formoterolo già presente nei PTP AVEN. Quest'ultima inoltre presenta un'indicazione registrata più ampia in quanto comprende anche il trattamento della BPCO. Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte, sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN l'associazione beclometasone/formoterolo.

**Bibliografia:**

1. Formodual.Foster. Inuver. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Nicolini G. et Al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Therapeutics and Clinical Risk Management 2008;4(5) 855-864
3. Papi A et al. Allergy 2007
4. Papi A et al. Eur Respir J 2007
5. Huchon G.et al. Lung Function and asthma control with beclomethasone and fomoterol in a single inhaler. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 41-49
6. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention - december 2007. [www.ginasthma.com/download.asp?intId=309](http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309)
7. British Guideline On The Management Of Asthma. SIGN 2008.
8. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(10):1009-16
9. CHEST 2009;136(2):604-607
10. Eur Respir J 2009; 34(4):803-811
11. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm> (del 28/2/2010)

- **inserto oftalmico di tropicamide e fenilefrina cloridrato** **NON APPROVATO**

Mydriaser® inserto oftalmico (0,28mg/5,4 mg), confezione da 20 inserti; classe C RR; S01FA56

Le due richieste sono state inviate da:

- Dr. A. Bartolino, U.O. Oculistica dell'Ospedale Ramazzini di Carpi dell'AUSL di Modena;
- Prof. G.M. Cavallini, Struttura Complessa Oftalmologia dell'Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena;
- Dr. D. Berardi, U.O. Oculistica del Polo Sanitario di Colorno dell'AUSL di Parma.

Le richieste sono pervenute tra maggio 2009 e aprile 2010 e l'indicazione proposta dai richiedenti è "ottenere una midriasi preoperatoria" ed in un solo caso richiesto anche per l'utilizzo in prediagnostica.

Le motivazioni alla base delle richieste possono essere sintetizzate come segue:

- migliore midriasi per la durata dell'intervento
- maggior sicurezza (sterile, monouso, minima quantità di farmaco)
- migliore tollerabilità (in quanto non contiene conservanti).

**Note della Segreteria Scientifica:**

L'inserto oftalmico Mydriaser® è una compressa di piccole dimensioni (4,3 mm x 2,3 mm x 1,6 mm), costituita da un nucleo centrale contenente i principi attivi tropicamide e fenilefrina cloridrato, rivestito da una membrana dializzante. Le lacrime penetrano nel nucleo contenente i p.a. Appena viene raggiunto l'equilibrio osmotico, i p.a. si diffondono attraverso la membrana nel sacco congiuntivale, a velocità costante.<sup>1</sup>

L'autorizzazione all'immissione in commercio è avvenuta per mutuo riconoscimento ed in Italia è in commercio dal luglio 2008.

Le istruzioni per l'uso prevedono di abbassare la palpebra inferiore stringendola tra il pollice e l'indice ed applicare l'inserto oftalmico nel sacco congiuntivale con le pinzette in dotazione, facendo attenzione a non danneggiarlo.

Si raccomanda di evitare un'eccessiva manipolazione delle palpebre, il paziente inoltre dopo l'applicazione non deve strofinarsi gli occhi (verificare il corretto posizionamento in caso di fastidio). L'inserto deve essere rimosso dall'oculista entro 2 ore, e comunque non appena la midriasi sarà considerata sufficiente; al più tardi entro i successivi 30 minuti.

La scheda tecnica sottolinea che prima dell'esecuzione dell'operazione o dell'indagine diagnostica, la rimozione deve avvenire abbassando la palpebra inferiore, utilizzando le pinzette chirurgiche sterili, un tampone sterile ed una soluzione di lavaggio o di irrigazione sterile. Lo spostamento o, più raramente, l'espulsione dell'inserto sono eventi possibili. In questo caso, non riutilizzare l'inserto rimosso.

Nei PTP dell'AVEN l'associazione tropicamide + fenilefrina cloridrato è presente nella formulazione in collirio (VISUMIDRIATIC FENILEFRINA ® collirio flac. 10 ml). In 100 ml sono presenti tropicamide 500 mg + fenilefrina cloridrato 10 g (10%); una goccia contiene rispettivamente 0,25 mg + 5 mg.

Nome	Mydriaser ®	Visumidriatic fenilefrina®
Indicazioni terapeutiche	- per ottenere una midriasi pre-operatoria; - a scopo diagnostico quando la monoterapia risulta essere insufficiente.	Midriasi per esame del fondo oculare. Diagnosi dei vizi di rifrazione. Iriti, iridociclititi, uveiti.
Posologia	Un inserto oftalmico per ciascun occhio, da inserire max 2 ore prima dell'intervento chirurgico o dell'indagine diagnostica.	Come midriatico: 1-2 gocce secondo prescrizione medica.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

<b>Avvertenze/ controindicazioni</b>	Questo medicinale è riservato ai pazienti adulti. Lo spostamento o l'espulsione dell'inserito sono eventi possibili.	Controindicato nei bambini di età < 12 anni. Cautela nei pazienti anziani. Contiene sodio metabisolfito (rischio di attacchi asmatici gravi) e sodio etilmercurio tiosalicilato (reazioni di sensibilizzazione).
<b>Prezzo ospedaliero</b>	Costo di 1 inserto: 5 €	Costo di 1 flacone (10 ml): 4 €
<b>Costo per ciascun occhio</b>	5 €	0,04 €

**Analisi delle evidenze disponibili:**

La ricerca bibliografica condotta su Medline e sulla Cochrane Library ha consentito di reperire 4 RCT: di questi, 3 studi sono in lingua francese ed uno solo in inglese che è stato condotto su una popolazione di neonati, per i quali l'impiego dell'inserito non è attualmente previsto.<sup>2-5</sup>

Di seguito si riportano le principali caratteristiche dei 3 RCT analizzati:

- RCT, in cieco, di confronto tra l'inserito (insert protocol - 26 pz) e le gocce (eye drop protocol - 25 pz).

Principali risultati: una midriasi  $\geq 6$  mm è stata ottenuta nel 92%(23/25) dei pazienti dell'insert protocol e nell'85% dei pazienti (22/26) dell'eye drop protocol; tale differenza non è risultata statisticamente significativa.

Durante lo studio quattro pazienti hanno perso l'inserito. L'insert protocol ha richiesto un minor numero di manovre da parte degli infermieri rispetto al drop protocol (3.0 versus 8.3;  $p < 0.001$ ).

Gli autori concludono che l'inserito è sovrapponibile alle gocce in termini di midriasi preoperatoria.

- RCT di confronto tra le due formulazioni disponibili dell'associazione tropicamide + fenilefrina in 80 pazienti: ciascun paziente ha costituito il controllo di se stesso. A ciascun paziente sono stati somministrati sia l'inserito sia le gocce di tropicamide 0,5% + fenilefrina 10% (controllo) instillate con 3 frequenze diverse (ogni 5, 10 o 15 minuti). Non è chiaro quale sia l'endpoint primario: viene solo specificato che è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità dell'inserito rispetto alle gocce.

Principali risultati: l'inserito è risultato essere ben tollerato; sembra consenta di ottenere una migliore midriasi rispetto alle gocce ma tale midriasi è evidenziabile solo dopo 47 minuti dal posizionamento dell'inserito, mentre con le gocce dopo circa 31 - 38 minuti ( $p < 0,001$ ). Cinque pazienti sono stati esclusi dallo studio per problemi di collocazione dell'inserito.

- RCT in aperto, ha arruolato 72 pazienti con l'obiettivo di valutare l'efficacia di Mydriaserit nell'ottenere la midriasi pre-angiografia (diametro pupilla  $\geq 7$  mm) verso le gocce di tropicamide 0,5% + fenilefrina 10% instillate ad intervalli di 15 minuti.

Nel gruppo trattato con Mydriaserit la midriasi è stata ottenuta in un tempo maggiore (circa 10 minuti in più) rispetto alle gocce ( $p < 0.001$ ).

Conclusioni: per quanto riguarda la midriasi il trattamento con Mydriaserit è sovrapponibile a quello con le gocce, ma è più lento.

**Discussione:**

Da una breve discussione dei dati presentati è emersa la decisione di non inserire in PT AVEN l'inserito oftalmico di tropicamide e fenilefrina cloridrato (Mydriaserit®)

Infatti i presenti concordano che gli studi sono di bassa qualità metodologica, in quanto non è chiara l'ipotesi statistica, non è sempre specificato l'endpoint primario e la numerosità del campione è molto scarsa.

L'analisi delle evidenze ha mostrato che rispetto al collirio già disponibile nei PTP AVEN, l'inserito oftalmico consente di ottenere una midriasi sovrapponibile a dosi inferiori di principi attivi, ma occorrono mediamente 10 minuti in più e soprattutto la necessità di formare gli infermieri per la procedura di posizionamento.

Sembra possa avere un miglior profilo di sicurezza dato che non contiene conservanti e stabilizzanti, ma nel corso degli studi circa il 10% dei pazienti ha riportato fastidio da corpo estraneo, lacrimazione, sensazione di bruciore.

Infine il costo di un inserto è notevolmente superiore al costo del collirio attualmente disponibile; tale differenza non è supportata da un reale beneficio clinico.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte e sulla base delle evidenze disponibili, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN l'inserito oftalmico di tropicamide e fenilefrina cloridrato (Mydriaserit®).

**Bibliografia:**

1. Mydriaserit. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Caruba T. et al. Efficacy and efficiency of preoperative mydriasis: drops versus ocular insert [Article in French]. *J Fr Ophthalmol.* 2006; 29(7):789-95.
3. Bremond-Gignac DS et al. Preliminary Results in a Randomized Trial of the Mydriaserit Insert vs. Phenylephrine and Tropicamide Drops Used for Mydriasis in Neonates. *Academy of Ophthalmology* 2006
4. Levet L. et al. A study of pupil dilation using the Mydriaserit ophthalmic insert. *J Fr Ophthalmol.* 2004; 27(10):1099-108.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

5. Korobelnik JF. Et al. The Mydrasert insert: an alternative to eye drops for preangiographic mydriasis. *J Fr Ophthalmol.* 2004;27(8):897-902.

### IV. Rivalutazione del principio attivo buprenorfina in formulazione transdermica **NON INSERITO**

Transtec®, cerotti transdermici 35 mcg/h – 52,5 mcg/h – 70 mcg/h, classe SSN A - Tab. II D; N02E01

#### Note della Segreteria Scientifica:

Nel corso dell'analisi della classe ATC N – Sistema Nervoso, la CF AVEN ha deciso di rivalutare il principio attivo buprenorfina in formulazione transdermica (td) dato che non era presente in tutti i PTP dell'Area Vasta Emilia Nord.

Il p.a. buprenorfina in formulazione transdermica è stato autorizzato per mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia dal 2003 con l'indicazione: "trattamento del dolore oncologico di intensità da moderata a severa e del dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi". Non è indicato nel trattamento del dolore acuto. Il suo impiego è previsto solo negli adulti visto che non è stato studiato in pazienti di età < 18 anni.

Posologia: il dosaggio deve essere adattato a ciascun paziente; si deve comunque iniziare con il dosaggio inferiore (35 mcg/ora) ed il cerotto deve essere sostituito dopo 72 ore. Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa l'intensità e la durata dell'azione possono risultare influenzate; buprenorfina td può essere utilizzata anche in pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti dializzati.

La buprenorfina è un oppioide sintetico agonista parziale sui recettori  $\mu$  la cui elevata liposolubilità ne consente l'uso per via transdermica e sublinguale. È eliminata prevalentemente per via fecale ed ha un'emivita di circa 30 ore (intervallo 22–36).

Studi condotti sull'uomo con buprenorfina somministrata per via sublinguale o parenterale hanno dimostrato l'esistenza di un effetto tetto per la depressione respiratoria, ma non per l'analgesia quando si utilizzano dosaggi elevati (16 mg ev e 12 mg sublinguali). Per la formulazione transdermica non sono ad oggi disponibili dati pubblicati relativi all'effetto tetto.

Inoltre nella terapia del dolore episodico (rescue therapy) sono disponibili esclusivamente dati relativi all'impiego di buprenorfina sublinguale.

Buprenorfina in formulazione transdermica (Transtec®) è presente a Piacenza, Parma, Modena, mentre non è presente nel PTP di Reggio Emilia.

In PTR buprenorfina è presente in tutte le formulazioni; la CRF ha anche prodotto una scheda per gli oppioidi transdermici (2006) in cui è stato specificato che "La via di somministrazione transdermica può essere un'alternativa alla via orale in determinate situazioni cliniche e in particolare quando sono presenti condizioni che impediscano la deglutizione o la somministrazione sublinguale (ad es. mucosite) o l'assorbimento. [...] Per il dolore oncologico la buprenorfina ha una documentazione scientifica molto meno ampia e solida del fentanil. Quest'ultimo è pertanto da preferire in tale condizione".

Per quanto riguarda la terapia del dolore i p.a. oppioidi presenti nei PTP dell'AVEN sono morfina, fentanil in formulazione transdermica, buprenorfina fl e sublinguale (solo Temgesic), idromorfone, ossicodone, tramadolo, ossicodone/paracetamolo e codeina ( / paracetamolo).

#### Analisi delle evidenze disponibili:

Sono 3 gli RCT che hanno portato alla commercializzazione di buprenorfina td si tratta di 3 studi verso placebo, che hanno incluso rispettivamente 137, 151 e 174 pazienti con dolore moderato-grave (non esclusivamente dovuto a cause oncologiche) trattati per 6 - 15 giorni.<sup>5-7</sup>

Nel primo RCT la buprenorfina è risultata superiore al placebo nel ridurre il numero di compresse sublinguali di buprenorfina (rescue therapy) [endpoint primario], mentre non è risultata superiore al placebo nella riduzione dell'intensità del dolore [endpoint secondario] per nessuna delle dosi somministrate.

Nel secondo RCT la buprenorfina non è risultata significativamente superiore al placebo nella riduzione del dolore per nessuna delle dosi somministrate.

Nel terzo studio il miglioramento indotto dalla buprenorfina (espresso come giudizio favorevole del paziente e riduzione nell'assunzione di dosi "di salvataggio") è risultato superiore al placebo con i cerotti da 35 e 52,5  $\mu$ g/h mentre non si è raggiunta una differenza statisticamente significativa con quelli da 70  $\mu$ g/h.

La ricerca di ulteriori evidenze disponibili per buprenorfina transdermica è stata condotta impiegando le banche dati Medline, Embase e Cochrane Library e si è focalizzata sugli studi e/o revisioni sistematiche pubblicati successivamente ai tre studi registrativi. In dettaglio, sono stati reperiti:

#### DOLORE NON ONCOLOGICO

- un RCT multicentrico, in doppio cieco verso placebo. Sono stati arruolati adulti con dolore da almeno 2 mesi, controllato con terapia orale combinata a base di oppioidi (non era ammessa monoterapia con morfina o ossicodone) oppure in terapia con almeno due compresse di oppioidi orali/die nel mese precedente l'inserimento nello studio o con punteggio < 7 nella scala Brief Pain Inventory.

Lo studio era diviso in 3 fasi: la fase di screening in cui 638 pazienti dovevano sospendere la terapia in atto; la fase di run-in in aperto (588 pazienti) di titolazione della dose in cui veniva somministrata buprenorfina td da 5

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

a 20 mg; la fase in doppio cieco della durata di 14 giorni in cui sono entrati solamente i 267 pazienti che hanno ottenuto un controllo del dolore con buprenorfina td nella fase di run-in.

Per tutta la durata dello studio i pazienti assumevano anche acetaminofene.

Principali risultati: buprenorfina è risultata superiore al placebo in modo statisticamente significativo nella riduzione del dolore (OR 1,79; 95%CI 1.09 a 2.95). La dose media di acetaminofene assunta dai pazienti del gruppo buprenorfina è di 1,7 g/die mentre è di 2,2 g/die del gruppo placebo.

Commenti:

a. oltre 300 pazienti sono usciti dallo studio prima della fase di confronto verso placebo, in quanto non avevano ottenuto un controllo del dolore con buprenorfina td; i pazienti valutati presentano quindi un'inaccettabile bias di selezione;

b. la fase di confronto in doppio cieco dura solamente 14 giorni.

- un RCT in aperto, di non inferiorità, verso tramadolo. Sono stati arruolati adulti con diagnosi clinica e radiologica di dolore osteoarticolare dell'anca e/o ginocchio da moderato a grave, con score  $\geq 4$  della Box Scale 11, che assumono paracetamolo 4g/die durante la fase di screening. I pazienti sono stati randomizzati a buprenorfina td a basse dosi 5 o 10 o 20 mcg/h (cerotto da 7 giorni) (69 pz) oppure tramadolo r.p. per os 75 o 100 o 150 o 200 mg x2/die (65 pz) per 12 settimane.

Buprenorfina td è risultata non inferiore a tramadolo nel ridurre il dolore osteoartrite.

Commenti: il cerotto impiegato in questo studio non è in commercio in Italia e pertanto non è possibile trasferire questi risultati alla pratica clinica.

### DOLORE ONCOLOGICO:

- un RCT in doppio cieco, verso placebo. Nella fase di run-in della durata di 14 giorni sono stati arruolati 289 pazienti: i pazienti erano affetti da dolore non controllato da oppioidi singolo o in associazione (morfina orale 90 - 150 mg/die, fentanyl td 25 - 50 mcg/h, tramadolo 400 - 600 mg/die). Poi era prevista una fase di sospensione del farmaco ed infine una fase in aperto di confronto tra buprenorfina td 70mcg/h e placebo.

189 pazienti sono stati randomizzati a buprenorfina td 70mcg/h o placebo per 14 giorni; 100 pazienti hanno abbandonato lo studio (le cause: decesso, mancanza di efficacia o eventi avversi) prima della fase di confronto in aperto.

In un'analisi che valutava esclusivamente i pazienti che avevano terminato lo studio (analisi per protocollo) i responder alla terapia con buprenorfina (pazienti con una media di IP  $< 5$  durante gli ultimi 6 giorni della fase di mantenimento e con una media/die di buprenorfina sublinguale  $\leq 2$  cp) sono risultati superiori in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (rispettivamente 74.5% (IC95% 65,7 - 83,3) (70/94 pz) vs 50% (IC95%39,9 - 60,1) (47/95 pz) (p  $< 0.0003$ ).

Commenti:

a. oltre 100 pazienti non sono entrati nella fase di confronto verso placebo; esiste quindi un'inaccettabile bias di selezione dei pazienti analizzati;

b. la fase di confronto verso placebo dura solo 14 giorni.

- un RCT in aperto, di confronto verso morfina orale, distinto in due fasi: screening (1 settimana) e trattamento (8 settimane). Lo studio ha arruolato 52 pazienti non ricoverati.

Obiettivo: valutare l'effetto analgesico della buprenorfina td verso morfina orale r.p. nel controllo a lungo termine del dolore oncologico cronico.

L'endpoint primario è l'intensità del dolore registrata quotidianamente dai pazienti sul diario utilizzando la scala Likert (0 - 11). I pazienti inclusi sono stati randomizzati a ricevere buprenorfina 35 mcg/h (26 pz) o morfina r.p. 60 mg/die (26 pz); tutti i pazienti potevano anche assumere tramadolo  $\leq 200$  mg/die per os al bisogno.

Erano previsti aumenti della dose (52,5mcg/h per buprenorfina td e 90 mg per morfina) in caso di VAS  $> 40$  mm.

Al termine dello studio la terapia di salvataggio somministrata è stata la seguente:

- *gruppo buprenorfina*: 11 pazienti hanno assunto tramadolo (7 pz 100 mg/die - 4 pz 200 mg/die) e 3 pazienti hanno aumentato la dose di buprenorfina a 52,5 mcg/h

- *gruppo morfina*: 16 pazienti hanno assunto tramadolo (9 pz 100 mg/die - 7 pz 200 mg/die) e 11 pazienti hanno aumentato la dose di morfina a 90 mg/die.

Principali risultati: buprenorfina sembra essere più efficace della morfina nel ridurre l'intensità del dolore; nei pazienti trattati con buprenorfina la frequenza di stipsi e nausea è inferiore rispetto ai pazienti trattati con morfina.

Commenti: malgrado sia l'unico studio di confronto verso morfina, non è stata dichiarata l'ipotesi statistica, per cui non è chiaro se si tratti di uno studio di superiorità, equivalenza o non - inferiorità.

La numerosità del campione è scarsa e questi dati sono difficilmente interpretabili.

E' stato anche reperito uno studio pilota che ha arruolato pazienti affetti da dolore oncologico; 14 pazienti sono stati randomizzati a ricevere buprenorfina td o fentanyl td. E' stata osservata una riduzione sovrapponibile e statisticamente significativa del punteggio del dolore e minor incidenza di stipsi nei pazienti trattati con buprenorfina.

Si tratta di uno studio di piccole dimensioni, i cui risultati non possono essere trasferiti alla pratica clinica.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

---

Infine sono stati valutati i risultati dello studio osservazionale condotto dall'Istituto Mario Negri di Milano in ospedali di numerose regioni italiane in cui l'endpoint primario era la riduzione delle caratteristiche del dolore (intensità, sollievo, ecc...) misurata con la scala Brief Pain Inventory (0 - 11) in pazienti adulti affetti da patologia neoplastica con dolore oncologico e trattati con oppioidi nel corso della degenza in ospedale.

Dei 1.801 pazienti inclusi nello studio, circa il 60% assumeva oppioidi al momento dell'inclusione. Tra questi 257 pazienti (24%) assumevano buprenorfina td come prima scelta di trattamento, mentre 141 pazienti l'hanno assunta successivamente.

Al baseline la dose media assunta dai pazienti era di 35 mcg/h, al termine del follow-up di 50 mcg/h.

Dei 257 pazienti inizialmente inclusi e in terapia con buprenorfina td, 214 (83 %) hanno completato le 4 settimane di follow-up; di questi 177 hanno assunto il farmaco per 28 giorni e 26 pazienti (10%) hanno cambiato terapia passando da buprenorfina td ad un altro oppioide maggiore.

In generale si è osservato un miglioramento delle caratteristiche del dolore rispetto al baseline e la maggior parte degli eventi avversi segnalati sono stipsi e sedazione. La pubblicazione considerata fa riferimento esclusivamente ai risultati del trattamento con buprenorfina anche se lo studio prevedeva un'analisi dei risultati di tutti gli oppioidi utilizzati.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, è stato reperito uno studio osservazionale, in aperto, condotto in Germania e che ha valutato pazienti con dolore da moderato a severo, oncologico e non, che necessitavano di terapia analgesica con oppioidi. I pazienti sono stati reclutati in ospedale, in strutture extra ospedaliere oppure dai medici di medicina generale.

La buprenorfina td (35 - 52.5 or 70 mcg/h) è stata prescritta dai medici secondo la posologia riportata in scheda tecnica; i pazienti dovevano definire la riduzione dell'intensità del dolore giudicandola molto migliorata, migliorata, soddisfacente, scarsa o senza alcun miglioramento. Il tempo di osservazione è stato di 9 mesi e ciascun individuo è stato trattato in media per 60,8 giorni.

Sono stati valutati 13.179 pazienti, di cui 3.690 (28%) con dolore oncologico e 9.489 (72%) con dolore non oncologico.

Gli eventi avversi sono stati documentati in 2.873 pazienti (22%), di cui circa il 10% correlati al trattamento con buprenorfina (2.220 eventi avversi in 1.330 pazienti). Gli eventi avversi gravi correlati al farmaco sono stati 97 in 43 pazienti (0,3%).

Il 9,5% dei pazienti ha interrotto la terapia con buprenorfina td a causa degli eventi avversi.

Gli eventi avversi più frequenti sono stati nausea (4%), vertigini (1,9%), vomito (1,6%) e stipsi (1%); quelli gravi sono stati principalmente disturbi gastrointestinali (0,24%), disturbi psichiatrici (0,20%) e del SNC (0,08%).

Esiste anche un RCT in aperto di confronto tra idromorfone r.p. (58 pazienti), fentanil td (55 pazienti) e buprenorfina td (61 pazienti) in pazienti oncologici non ricoverati e già in trattamento con gli oppioidi oggetto dello studio da almeno 28 giorni. L'obiettivo è quello di verificare eventuali differenze tra i 3 trattamenti in termini di sicurezza ovvero relativamente a nausea, vomito, stipsi, assunzione di lassativi ed antiemetici.

Gli autori hanno tenuto in considerazione l'eventuale assunzione di altri farmaci che possono causare questi eventi avversi.

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di nausea, consumo di antiemetici e lassativi fra i 3 farmaci confrontati. Le uniche differenze significative sono state nella riduzione dell'incidenza di stipsi a favore dell'idromorfone e dell'emesi a favore delle formulazioni transdermiche.

### Discussione:

La valutazione relativa all'inserimento della buprenorfina td in PT AVEN ha l'obiettivo di verificare se successivamente alla registrazione del farmaco siano emerse nuove evidenze a supporto di questa formulazione. L'analisi della letteratura pubblicata successivamente agli studi registrativi ha dimostrato la superiorità di buprenorfina rispetto al placebo in studi di piccole dimensioni, spesso di breve durata e dalla scarsa qualità metodologica.

Per quanto riguarda lo studio di confronto diretto verso tramadolo, si tratta di un RCT di non inferiorità, in aperto su 164 pazienti in cui è stata impiegata una formulazione di buprenorfina td a basse dosi (5, 10 o 20 mcg/h) per 7 giorni: tale formulazione non è in commercio in Italia; pertanto non è possibile trasferirne i risultati alla pratica clinica.

Per quanto concerne lo studio verso morfina orale a rilascio prolungato, anche in questo caso la metodologia utilizzata carente così come la numerosità del campione (sono stati arruolati solo 52 pazienti). Inoltre dallo studio pubblicato non è possibile risalire all'ipotesi statistica e non è chiaro come debbano essere interpretati i risultati a favore della buprenorfina.

Sulla base delle considerazioni soprariportate i presenti concordano sul fatto che non siano state reperite nuove prove di efficacia a supporto dell'inserimento della buprenorfina td sia nel dolore oncologico sia nel dolore non oncologico. Inoltre il ruolo in terapia di questo farmaco continua a non essere chiaramente definito; nel PT AVEN sono inoltre già presenti numerosi p.a. e formulazioni da impiegarsi nella terapia del dolore (morfina, fentanil in formulazione transdermica, buprenorfina fl e sublinguale, idromorfone, tramadolo, ossicodone con o senza paracetamolo e codeina con o senza paracetamolo), rispetto alle quali la buprenorfina transdermica non è stata

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

confrontata o nel caso dei pochi confronti esistenti non ha dimostrato un convincente miglior profilo di efficacia e sicurezza.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

alla luce delle evidenze disponibili, la CF AVEN ha espresso **PARERE NON FAVOREVOLE ALL'INSERIMENTO IN PT AVEN** del principio attivo buprenorfina in formulazione transdermica.

### Bibliografia:

1. Dibase. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Vadivelu N, et al. Buprenorphine: pharmacology and clinical applications. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2004; 23:281-90
3. Umbricht A, et al. Effects of high-dose intravenous buprenorphine in experienced opioid abusers. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24:479-87
4. Scheda CRF: Oppiacei per somministrazione transdermica. 2006
5. Bohme K et al. *The pain clinic*. 2003;15:193-202
6. Sittl R et al. *Clin Ther*. 2003;25:150-68
7. Sorge J et al. *Clin Ther*. 2004;26(11):1808-20.
8. Landau CJ et al. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther*. 2007;29(10):2179-93.
9. Karlsson M et al. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther*. 2009;31(3):503-13.
10. Poulain P et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Aug;36(2):117-25.
11. Giardina V. et al. Studio pilota randomizzato per il controllo del dolore di origine neoplastica tramite somministrazione di fentanyl o buprenorfina transdermica. *La Rivista Italiana di Cure Palliative* 2005.
12. Pace MC et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci*. 2007 Jan 1;12:1291-9.
13. Wirz S et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13(7):737-43.
14. Griessinger N. et al. Transdermal buprenorphine in clinical practice--a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1147-56.
15. LG SIGN "Control of pain in adults with cancer" 2008.

### V. Analisi delle classi ATC

La Segreteria Scientifica ha elaborato una bozza del PT AVEN per la **classe ATC P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti e R – Sistema Respiratorio**.

Per ragioni di tempo è stata analizzata solamente la classe ATC P.

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

#### a. sono inseriti in PT AVEN:

- atorvaquone;
- idrossiclorochina solfato;
- antimonio di meglumina (estero);
- pentamidina isetionato;
- praziquantel (estero);
- dietilcarbamazina citrato (estero);
- pirantel pamoato;
- nitazoxanide (estero);

#### b. si decide di non inserire in PT AVEN:

- niclosamide: in quanto presente solamente nel PTP di Parma e non impiegato.

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

Nella riunione del 18/02/2010 la CRF ha deciso di inserire in PTR i seguenti principi attivi:

- L01XE08 Nilotinib
- C01EB17 Ivabradina e il relativo documento di approfondimento che contiene anche il Piano Terapeutico Regionale arricchito rispetto al PT AIFA in quanto prevede la raccolta di informazioni riguardanti la storia clinica del paziente e le controindicazioni ed intolleranza ai trattamenti con betabloccanti e calcio antagonisti.

La riunione si chiude alle 18.30

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.