

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 18 luglio 2011

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

OGGETTO: Verbale riunione 21/06/2011 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Marilena Castellana, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Roberto Esposito, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Nicola Magrini.

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

La riunione si è tenuta il 21 Giugno 2011 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 24 maggio 2011

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- pegfilgrastim
- associazione preconstituita di ossicodone + naloxone a rilascio prolungato

III. Monitoraggio dell'impiego di ranolazina nel trimestre marzo – maggio 2011

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

V. Varie ed eventuali

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

I. Approvazione del verbale della riunione del 24 maggio 2011

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- pegfilgrastim **NON APPROVATO**

Neulasta® 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita da 0,6 ml per uso sottocutaneo, Classe A RRL, PT, PHT, L03AA13

Sono pervenute 6 richieste. Nel dettaglio:

- Prof. Roberto Marasca – U.O.C. Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena (luglio 2010)
- Dr. Luciano Masini – U.O. Ematologia Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia (2 richieste: una di aprile 2010 e una di maggio 2011)
- Dr. Stefano Luminari – U.O. Oncologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena (luglio 2010)
- Dr.ssa Katia Cagossi e Dr. Fabrizio Artioli – U.O. Oncologia Ospedale di Carpi AUSL di Modena (settembre 2010)
- Dr. Daniele Vallisa – U.O. Ematologia AUSL di Piacenza (dicembre 2010)

L'indicazione per cui viene richiesto l'inserimento di pegfilgrastim in PT AVEN coincide con quella registrata, ovvero: "riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)".¹

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

Anche la posologia proposta coincide con quella registrata: una dose di 6 mg (una singola siringa preriempita) per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata come iniezione sottocutanea circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.¹

Secondo i clinici richiedenti l'uso di pegfilgrastim:

- consentirebbe di evitare somministrazioni multiple in pazienti che ricevono già altre terapie e le cui condizioni cliniche sono spesso precarie;
- garantirebbe un trattamento ottimale, riducendo il rischio di non compliance;
- consentirebbe una minor frequenza nelle somministrazioni e nel monitoraggio dei parametri di efficacia, con conseguente minor impegno di risorse da parte del SSN;
- semplificherebbe il trattamento per il paziente e per il personale sanitario.

Per quanto riguarda il numero di pazienti/anno in cui il clinico prevede di utilizzare il farmaco:

- in 2 richieste viene riportato che si prevede che sarà pari a 30/40;
- nelle altre 4 richieste il numero è compreso tra 10 e 20 pazienti.

Note della Segreteria Scientifica:

Neulasta® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 22 agosto 2002. E' in commercio in Italia dalla fine di gennaio 2004.

Si tratta di un derivato pegilato del filgrastim, ottenuto legando mediante legame covalente una molecola di polietilene glicole (PEG) di 20 KDa all'estremità N terminale metioninica della molecola di filgrastim. Il legame con il PEG prolunga la durata d'azione di filgrastim, riducendone la clearance renale.¹

La concentrazione sierica massima di pegfilgrastim si osserva da 16 a 120 ore dopo la somministrazione di una singola dose sottocutanea. L'eliminazione è non lineare rispetto alla dose: la clearance sierica di pegfilgrastim decresce all'aumentare della dose. Il principale meccanismo di eliminazione sembra essere una clearance neutrofilo-mediata, che viene saturata alle dosi più elevate. La concentrazione sierica di pegfilgrastim si riduce rapidamente in coincidenza con la risalita dei neutrofili.¹

Pegfilgrastim è presente in PTR da febbraio 2004, con prescrizione subordinata alla compilazione di richiesta motivata personalizzata ed erogazione esclusiva in Distribuzione diretta. Le considerazioni che la CRF ha espresso in occasione dell'inserimento del farmaco in Prontuario Regionale sono state le seguenti:

"Non v'è alcuna dimostrazione di vantaggi di efficacia e tollerabilità tra pegfilgrastim e filgrastim in termini di profondità e durata della neutropenia, frequenza della neutropenia febbrile, mediana del tempo di risoluzione della neutropenia e durata della neutropenia di grado 4. Non vi sono dati per il suo uso nei bambini o in adulti con peso < 45 kg. Vi è una minore flessibilità nella scelta della dose minima efficace.

Non v'è beneficio clinico nel raggiungere e mantenere una conta di neutrofili >10.000 mm³, anzi potrebbe teoricamente essere vero l'opposto, in quanto un nuovo ciclo di chemioterapia non potrebbe essere avviato se la conta superasse i 10.000 neutrofili. L'unico vantaggio è quello di una maggiore comodità di somministrazione del pegilato (dose unica), ma tale facilità potrebbe però aumentare il rischio di abuso del fattore di crescita, dato l'accertato frequente uso inappropriato di detti fattori documentato in letteratura (Bennett et al., 1999). Inoltre, a fronte di un potenziale vantaggio della forma pegilata in termini di compliance del paziente e di riduzione degli interventi medici per il monitoraggio della risposta ematologica, va considerato lo svantaggio della irreversibilità in caso di EA seri che richiedessero la sospensione del trattamento".

.....

Da ultimo, la CRF richiama **le limitate circostanze in cui il pegfilgrastim può trovare un ruolo nel trattamento delle neutropenie profonde e prolungate e cioè nei casi in cui il trattamento chemioterapico determinerebbe una conta di neutrofili ≤500/microlitro per un periodo superiore ai 7 gg e quando il mantenimento della intensità della dose chemioterapica è importante per la sopravvivenza (tumori chemiosensibili quali linfomi, carcinoma mammario e carcinoma del testicolo). Ovviamente ciò non suggerisce che la "copertura" con pegfilgrastim consigli di aumentare la posologia ottimale.** Si ritiene infine che il farmaco vada utilizzato solo in distribuzione diretta, con richiesta motivata personalizzata (precisando il tipo di neoplasia e il tipo di protocollo chemioterapico che è stato effettuato) anziché piano terapeutico, considerato che l'impiego riguarda una confezione per volta".²

In PT AVEN è presente filgrastim.

La tabella seguente riporta un confronto delle indicazioni e posologia di somministrazione, e di alcuni parametri farmacocinetici (durata d'azione e clearance) dei 2 principi attivi:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

	Pegfilgrastim	Filgrastim
Indicazioni	ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)	<ul style="list-style-type: none"> - ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) - pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da TMO - mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). - bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica - neutropenia persistente in pazienti con infezione da HIV avanzata
Posologia	6 mg dose singola	0,5 MU (5 mcg)/kg/die
Dose massima per l'indicazione comune	6 mg dose singola	0,5 MU/die fino a normalizzazione [tumori solidi fino a 14 gg- LMA fino a 38 gg+]
Durata d'azione	Emivita media 50 ore (range 15-80 ore)	Emivita 3,5 h
Clearance	Cinetica non lineare - clearance neutrofilo-mediata, che viene saturata alle dosi più elevate.	Clearance di circa 0,6 ml/min/kg

Il prezzo ospedaliero **attuale** di acquisto per una fiala di filgrastim da 300 mcg è di 40 euro, IVA esclusa, rispetto ai 618 euro di una fiala di pegfilgrastim da 6 mg.

Recentemente per il principio attivo è stata indetta una gara regionale. Il lotto di gara è stato formulato includendo i biosimilari attualmente disponibili per filgrastim. La gara è in attesa di aggiudicazione, per cui è probabile una ulteriore riduzione dei costi di acquisto.

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta nelle banche dati PubMed e Cochrane Library ha reperito 30 RCT che hanno valutato pegfilgrastim e 1 revisione sistematica Cochrane.^a Sono stati, inoltre, reperiti 4 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti.³⁻⁶

Tra gli RCT reperiti in PubMed, tre hanno valutato l'efficacia di pegfilgrastim quando utilizzato nelle indicazioni attualmente autorizzate e sono stati inclusi nel dossier registrativo del farmaco. Per quanto riguarda la revisione sistematica Cochrane reperita, ne valuta l'efficacia per una indicazione che non corrisponde a quella registrata (polmonite in pazienti non neutropenici) e, pertanto, si decide di non prenderla in esame.

RCT nei pazienti con neutropenia associata a chemioterapia

Un RCT di fase III, multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità ha valutato efficacia e sicurezza di pegfilgrastim (una singola iniezione sc) rispetto a filgrastim (iniezione quotidiana) in 310 pazienti (uomini e donne) con carcinoma mammario in stadio II ad alto rischio o in stadio III-IV, trattati con un regime chemioterapico contenente doxorubicina (60 mg/mq per via ev) e docetaxel (75 mg/mq per via

^a Stringhe utilizzate per la ricerca: in PubMed: "pegfilgrastim"[MeSH]
nella Cochrane Library: "pegfilgrastim"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

ev), somministrati per 4 cicli, con un intervallo previsto di 3 settimane tra un ciclo e l'altro.⁷

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- pegfilgrastim, al dosaggio di 100 mcg/kg in unica somministrazione a 24 ore circa dalla chemioterapia

vs

- filgrastim, al dosaggio di 5 mcg/kg in somministrazione quotidiana, iniziando 24 ore circa dalla chemioterapia e fino al raggiungimento di una conta assoluta di neutrofili (ANC) pari ad almeno $10 \times 10^9/L$ dopo il nadir o fino a 14 giorni. a partire dal ciclo 1 di chemioterapia.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla durata della neutropenia di grado 4 (definita come una ANC $< 0,5 \times 10^9/L$) al ciclo 1 di chemioterapia.

Sono stati, inoltre, valutati: la durata della neutropenia di grado 4 ai cicli 2 - 4, la conta assoluta dei neutrofili al nadir in tutti i cicli, la frequenza di neutropenia febbrile, il tempo al recupero della conta dei neutrofili nei cicli 1-4.

L'analisi è stata effettuata sulla popolazione ITT modificata (296 pazienti dei 310 arruolati). Il margine di non inferiorità era di 1 giorno.

Durata della neutropenia di grado 4 al ciclo 1 (esito primario di efficacia): pegfilgrastim è risultato non inferiore a filgrastim, con una durata media della neutropenia di 1,73 giorni per pegfilgrastim e di 1,76 giorni con filgrastim (differenza: 0,03 giorni, 95% CI da -0,36 a +0,30).

Altri esiti valutati:

- **durata della neutropenia di grado 4 ai cicli 2 - 4:** la durata media della neutropenia per i cicli da 2 a 4 è stata, rispettivamente, di 0,7, 0,6 e 0,9 giorni con pegfilgrastim e di 1,1, 1,2 e 1,3 giorni con filgrastim, con una differenza, statisticamente significativa, tra i 2 trattamenti di -0,40 per il ciclo 2 (95% CI da -0,64 a -0,17), di -0,63 per il ciclo 3 (95% CI da -0,91 a -0,36) e di -0,38 per il ciclo 4 (95% CI da -0,71 a -0,07). Tali differenze pur significative dal punto di vista statistico, sono da considerare non clinicamente rilevanti.

- **conta assoluta dei neutrofili al nadir in tutti i cicli:** il nadir è stato raggiunto in entrambi i bracci di trattamento al giorno 7 ed è stato più profondo al ciclo 1 rispetto ai cicli successivi. Il rapporto tra i valori di ANC al nadir per pegfilgrastim e filgrastim era di 1,132 (95% CI da 0,848 a 1,510), senza raggiungere la significatività statistica.

- **frequenza di neutropenia febbrile:** la differenza tra pegfilgrastim e filgrastim nella frequenza di neutropenia febbrile al ciclo 1 non è risultata statisticamente significativa. Nel gruppo trattato con pegfilgrastim la frequenza è stata del 7% e dell'11% con filgrastim (differenza: -4,9%, 95% CI da -11,7% a +1,9%). Considerando l'intera durata dello studio, la frequenza complessiva di neutropenia febbrile è stata significativamente minore nei pazienti trattati con pegfilgrastim (9% vs 18% con filgrastim; differenza: -9%, 95% CI da -16,8% a -1,1%).

- **tempo al recupero della conta dei neutrofili nei cicli 1-4:** non vi sono state differenze significative tra i 2 trattamenti nel tempo medio al recupero della ANC che è stato di 9,3 giorni con pegfilgrastim e di 9,7 giorni con filgrastim (differenza: -0,4 giorni, 95% CI da -0,88 a +0,08).

Il 4% dei pazienti con pegfilgrastim e il 3% con filgrastim ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi. Gli eventi avversi gravi hanno avuto una frequenza del 19% con pegfilgrastim e del 20% con filgrastim.

L'evento avverso più frequentemente associato al trattamento con pegfilgrastim e con filgrastim è stato il dolore osseo (25% e 26% dei pazienti, rispettivamente).

Un paziente è morto al ciclo 1, durante il trattamento con filgrastim per sepsi e progressione della malattia.

Un secondo RCT di fase III multicentrico in doppio cieco, di non inferiorità, ha valutato efficacia e sicurezza di pegfilgrastim rispetto a filgrastim in 157 pazienti

Nei 2 RCT di fase III che hanno valutato l'efficacia di pegfilgrastim vs filgrastim in 467 pazienti adulti con neoplasie solide e neutropenia associata a chemioterapia, la forma pegilata è risultata non inferiore in termini di riduzione della durata della neutropenia di grado 4 (esito primario di efficacia).

La differenza nella frequenza di neutropenia febbrile al primo ciclo non è risultata statisticamente significativa in entrambi gli studi, mentre la differenza nella frequenza complessiva dell'evento è risultata statisticamente significativa solo nel primo studio. Complessivamente i risultati statisticamente significativi non sono da considerare clinicamente rilevanti.

L'evento avverso più frequente con entrambi i farmaci è stato il dolore osseo. La frequenza è stata simile con pegfilgrastim e filgrastim (rispettivamente, 25% e 26% dei pazienti nel primo studio; 37% e 42% nel secondo).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

oncologici (156 donne e 1 uomo) sottoposti a 4 cicli distanziati tra loro di 3 settimane di chemioterapia includente doxorubicina (60 mg/mq) e docetaxel (75 mg/mq).⁸

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- pegfilgrastim: una sola iniezione s.c. di 6 mg a circa 24 ore di distanza dalla chemioterapia

vs

- filgrastim al dosaggio di 5 mcg/kg in somministrazione giornaliera, per via s.c., iniziato a circa 24 ore dalla chemioterapia e continuato fino a che la conta assoluta dei neutrofili (ANC) dopo il nadir non era tornata a valori di almeno $10 \times 10^9/L$ oppure fino ad un massimo di 14 giorni.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla durata della neutropenia di grado 4 ($ANC \leq 0,5 \times 10^9/L$) al ciclo 1.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dalla durata della neutropenia di grado 4 ai cicli 2-4 e dai valori di ANC al nadir, ai cicli 2-4.

Sono stati, inoltre, valutati l'incidenza di neutropenia febbrile, il tempo al recupero dei neutrofili (ANC pari ad almeno $2,0 \times 10^9/L$), la frequenza della terapia antibiotica ev e di ospedalizzazione.

Il margine di non inferiorità per l'esito primario era fissato ad 1 giorno.

Durata della neutropenia di grado 4 ($ANC \leq 0,5 \times 10^9/L$) al ciclo 1 (esito primario di efficacia): pegfilgrastim è risultato non inferiore a filgrastim: la durata media della neutropenia al primo ciclo è stata di 1,6 giorni con filgrastim e di 1,8 giorni con pegfilgrastim (differenza: 0,23 giorni; 95% CI da -0,15 a +0,63).

Durata della neutropenia di grado 4 ai cicli 2-4: la durata media della neutropenia non è risultata significativamente diversa con pegfilgrastim e filgrastim ai cicli 2-4.

Incidenza di neutropenia febbrile: il 9% dei pazienti trattati con pegfilgrastim e il 15% dei pazienti trattati con filgrastim hanno sviluppato neutropenia febbrile al primo ciclo di chemioterapia. Considerando l'intero periodo di durata dello studio, la frequenza complessiva non è risultata significativamente diversa tra i 2 farmaci: la differenza è stata di -7% (pegfilgrastim vs filgrastim) con un 95% CI da -19% a +5%.

Tempo al recupero dei neutrofili: in entrambi i bracci di trattamento il tempo medio al recupero dei neutrofili è stato di 9 giorni dal giorno della chemioterapia.

L'evento avverso più frequentemente segnalato in entrambi i gruppi è stato il dolore osseo (37% dei pazienti trattati con pegfilgrastim e 42% con filgrastim).

Il **terzo RCT** presente nel dossier registrativo di pegfilgrastim è uno studio di fase II multicentrico in cui l'efficacia e sicurezza e la farmacocinetica di pegfilgrastim sono state valutate rispetto a filgrastim in 66 pazienti adulti con linfoma (Hodgkin e non Hodgkin) sottoposti a chemioterapia secondo lo schema ESHAP.⁹

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- filgrastim, al dosaggio di 5 mcg/kg in somministrazione giornaliera, fino a che la ANC postnadir non era pari ad almeno $10 \times 10^9/L$ o fino a 12 giorni

vs

- pegfilgrastim in una singola somministrazione di 100 mcg/kg

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla durata della neutropenia di grado 4.

Lo studio è stato disegnato per avere una potenza adeguata a rilevare una differenza di 2 giorni tra i 2 trattamenti relativamente all'esito primario di efficacia.

Circa la metà dei pazienti è stato sottoposto a trapianto di midollo dopo il secondo ciclo di chemioterapia.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative nella durata media della neutropenia di grado 4 tra i 2 trattamenti, né al primo ciclo (la differenza è

Nel terzo RCT, uno studio di fase II, che ha valutato l'efficacia di pegfilgrastim vs filgrastim in 66 pazienti con linfoma, non vi sono state differenze statisticamente significative in termini di durata della neutropenia di grado 4. Non vi sono, inoltre, state differenze statisticamente significative nella durata della neutropenia febbrile.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

stata di 0,43 giorni con un 95% CI tra -0,95 e +1,81) né al ciclo 2 (la differenza è stata di -0,14 giorni a favore di pegfilgrastim con un 95% CI tra -0,73 a +0,44).

Non vi sono state differenze significative tra i 2 trattamenti nemmeno per quanto riguarda la frequenza di neutropenia febbrile (differenza: +1,3% per pegfilgrastim, 95% CI da -19,4 a +22,0).

Discussione:

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

- Sono disponibili in letteratura 3 RCT di non inferiorità, di cui 2 di fase III, che hanno confrontato efficacia e sicurezza di pegfilgrastim rispetto a filgrastim in pazienti con neutropenia secondaria a chemioterapia per il trattamento di neoplasie maligne solide (carcinoma della mammella, essenzialmente, 2 studi) ed ematologiche (linfomi, 1 studio di fase II). In tutti gli studi l'esito primario di efficacia valutato era rappresentato dalla durata della neutropenia di grado 4, mentre la frequenza di neutropenia febbrile rappresentava uno degli esiti secondari valutati.
- Tali studi sono piuttosto datati e sono, di fatto, quelli ricompresi nel dossier registrativo del farmaco.
- Non sempre il dosaggio di pegfilgrastim è coinciso con quello attualmente autorizzato, trattandosi appunto di studi non recenti.
- Negli RCT di confronto, pegfilgrastim è risultato non inferiore a filgrastim in termini di durata della neutropenia di grado 4; anche le neutropenie febbrili non sono risultate significativamente diverse tra i 2 trattamenti;
- Un possibile vantaggio di pegfilgrastim consiste nel fatto che va somministrato in un'unica dose mentre filgrastim deve essere somministrato quotidianamente fino a ripresa della conta dei neutrofili dopo il nadir. Alcuni pazienti in effetti, anche se rari, hanno difficoltà ad autosomministrarsi il farmaco. Tuttavia, occorre anche riconoscere che i pazienti che devono utilizzare un numero elevato di fiale di filgrastim per ciclo di chemioterapia sono di fatto pochi nella pratica, mentre la maggior parte richiede una terapia di 3-7 giorni al massimo.
- Tutto ciò fa sì che i maggiori costi associati all'uso di pegfilgrastim e i potenziali vantaggi derivanti dalla monosomministrazione, non siano giustificabili da esigenze cliniche pratiche nella quasi totalità dei pazienti.
- Infine, per quanto riguarda la sicurezza, va notato che l'evento avverso più frequentemente riportato con entrambi i principi attivi è il dolore osseo. Il dolore compare in genere il primo/secondo giorno a distanza di poco tempo dalla somministrazione ed è di breve durata; può tuttavia essere molto intenso. Pertanto nella pratica è comune la premedicazione con antidolorifici (in genere paracetamolo) che è efficace nel controllare tale sintomo.

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** all'inserimento in PT AVEN di pegfilgrastim. Richieste su singoli casi adeguatamente motivate saranno valutate dal NOP competente.

Bibliografia

1. Neulasta®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso giugno 2011).
2. Pegfilgrastim. Documento regionale n. 21. Revisione settembre 2005. <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/21-pegfilgrastim/view>
3. Pegfilgrastim. Scheda UVEF. 22 giugno 2004.
4. Pegfilgrastim. Informazioni sui Farmaci. Aprile 2004.
5. Pegfilgrastim (Neulasta®). Plus commode d'emploi que le filgrastim, avec une efficacité aussi limitée. Rev Prescr 2006; 26: 412-1 - 412-3.
6. Pegfilgrastim (Neulasta®) for prevention of febrile neutropenia. Med Lett 2002; 44:44-5.
7. Holmes FA et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20:727-31.
8. Green MD et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14:29-35.
9. Vose JM et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:514-9.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- associazione preconstituita di ossicodone e naloxone a rilascio prolungato **NON APPROVATO**

Targin® 28 compresse a rilascio prolungato contenenti, rispettivamente, 5 mg, 10 mg o 20 mg di ossicodone e 2,5 mg, 5 mg o 10 mg di naloxone, Classe A, Tabella IID legge 49/2006, RNR, N02AA55

Sono pervenute sei richieste di inserimento in PT AVEN da:

1. Dr.ssa Laura Rinaldi, U.O. Servizio di Anestesia 1 Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena (gennaio 2011)
2. Dr. Gabriele Luppi, U.O. DH Oncologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena (febbraio 2011)
3. Dr. Vittorio Mazzoli, U.O. Lungodegenza post acuzie NOCSAE AUSL di Modena (febbraio 2011)
4. Dr.ssa Angela Bisi, U.O. Anestesia e Rianimazione 2 Policlinico MO (marzo 2011)
5. Dr Ermanno Rondini, U.O. Onco-ematologia ASMN di Reggio Emilia (aprile 2011)
6. Prof Guido Fanelli, U.O. Anestesia e Rianimazione 2 Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (maggio 2011)

Nella prima richiesta, l'indicazione proposta è il trattamento del dolore oncologico e non oncologico; nelle altre coincide con quella registrata, ovvero: trattamento del "dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'ossicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale".¹

In tutte le richieste la motivazione addotta dai clinici consiste nella "necessità di utilizzare una terapia antalgica per il dolore intenso e al contempo contrastare la costipazione indotta da oppiacei (OIC), principale evento avverso dei farmaci oppiacei, in grado di compromettere ulteriormente la qualità di vita del paziente".

Nella prima richiesta viene specificato che la posologia è variabile in base alla risposta clinica del paziente. Nelle altre richieste, la posologia proposta coincide con quella registrata, ovvero una dose iniziale di 10mg di ossicodone/5 mg di naloxone ogni 12 ore in un paziente mai trattato con oppioidi (OP), con la possibilità di iniziare con una dose più alta, in base alla dose di oppioide utilizzata in precedenza, in pazienti già in trattamento con OP. La dose giornaliera massima è di 80 mg ossicodone/40 mg naloxone. Se il paziente necessita di un dosaggio più alto di OP, può essere aggiunto il solo ossicodone a rilascio prolungato.¹

La stima del numero di pazienti da trattare per anno è variabile tra le richieste pervenute: dai 30 pazienti anno (caratterizzati come pazienti oncologici o con dolore da protesi d'anca o con lombalgia) della richiesta numero 3, ai 40 della richiesta numero 2, ai 180-200 circa all'anno delle altre richieste.

Note della Segreteria Scientifica:

Targin® è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia da febbraio 2011.

Contiene ossicodone, un agonista puro dei recettori degli oppioidi, con affinità per i recettori μ , δ e κ , sia a livello del SNC che degli organi periferici, e di naloxone, un antagonista puro con affinità per tutti i recettori degli oppioidi, in compresse a rilascio prolungato. Il rapporto tra i 2 componenti è fisso. Secondo quanto riportato nella scheda tecnica della specialità, a causa del marcato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità di naloxone con la somministrazione orale è inferiore al 3%, di conseguenza è improbabile un effetto sistemico clinicamente rilevante, mentre per l'antagonismo competitivo locale sui recettori oppioidi del tratto intestinale, naloxone riduce i disturbi della funzione intestinale tipici di un trattamento con oppioidi.¹

L'associazione trova indicazione nel trattamento del dolore grave che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici.¹

Per quanto riguarda l'uso di ossicodone nel trattamento del **dolore oncologico**, il farmaco come oppioide maggiore è collocabile al terzo gradino della scala OMS (dolore moderato-grave). Viene raccomandato come una possibile alternativa alla morfina orale dalla Associazione Europea per le Cure Palliative.²

Per quanto riguarda il **dolore cronico non oncologico**, il trattamento con oppioidi (OP) in generale, è giustificato unicamente nel caso di mancata/insufficiente risposta agli altri analgesici. Inoltre, questi farmaci dovrebbero essere somministrati dopo titolazione della dose e ad intervalli regolari, se possibile per un periodo limitato di tempo.³

La stipsi indotta da oppioidi (Opioid Induced Constipation - OIC) rappresenta il problema più frequente (si stima che sia interessato in misura variabile dal 23% all'87% dei pazienti che ne fanno uso) ed è dovuta ad una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche.⁴ La prevalenza nella popolazione oncologica è di difficile stima a causa di una serie di co-fattori legati alla malattia che possono influenzare lo stato delle feci, come ad esempio: scarsa idratazione/alimentazione, mancanza di movimento, iperkaliemia, cause meccaniche, cause iatrogene. La stipsi, inoltre, è l'unico effetto indesiderato da oppioidi per il quale non si instaura tolleranza.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La gestione clinica della OIC prevede, quando possibile, l'applicazione di alcune semplici regole, riguardanti lo stile di vita, come l'incremento dell'assunzione di liquidi, di cibi ricchi di fibre, l'attività fisica (nei limiti delle possibilità del paziente).

Secondo quanto attualmente raccomandato dalle principali LG⁴⁻⁷ sul dolore oncologico, nei pazienti in trattamento con oppioidi, è innanzitutto indicato attuare preventivamente un trattamento farmacologico con lassativi; la pratica clinica suggerisce inoltre di incrementare la dose di lassativi quando vengono aumentate le dosi di oppioidi.

I trattamenti farmacologici disponibili sono:

- l'uso, in prima linea, dell'associazione fra due lassativi (scegliendo di associare quelli con diversi meccanismi d'azione) o di un solo lassativo convenzionale (scegliendo fra lassativi idrofili, emollienti, osmotici e di contatto);
- il ricorso, in seconda linea, a manovre di intervento rettale (dalle supposte rettali agli enteroclistmi, fino allo svuotamento manuale)

Attualmente, in PTR per il controllo della OIC, sono presenti i lassativi da contatto e osmotici. Inoltre, con meccanismo d'azione analogo a naloxone è presente il metilnaltrexone (Relistor[®], per uso sottocutaneo), indicato per il "trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con malattia avanzata che ricevono cure palliative nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa usuale non sia sufficiente"⁸, che è stato inserito con la seguente limitazione: "da limitare ai pazienti in trattamento con alte dosi di oppioidi maggiori (equivalenti ad almeno 150 mg di morfina orale) dopo il fallimento sia di un trattamento lassativo ben condotto (con uno o più farmaci), sia delle manovre rettali quando clinicamente praticabili".⁹

In PT AVEN sono presenti i lassativi convenzionali (emollienti, di contatto e ad azione osmotica). L'ossicodone è presente come principio attivo singolo in formulazione a rilascio prolungato per somministrazione orale (Oxycontin[®]).

La Tabella seguente riporta un confronto dei costi die del trattamento con Targin[®] e con il solo ossicodone a rilascio prolungato associato ad un lassativo di contatto (glicosidi della senna) per il controllo della OIC:

Farmaco	Costo di 1 giorno di terapia (prezzi al pubblico)
Targin [®] 10+5 mg R.P. 2cp/die	1,78 €
Oxycontin [®] 10 mg R.P. 2 cp/die	0,712 €
+	+
Pursennid [®] 4 cp/die	0,208 €
	= 0,92 €

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library^b, ha reperito 9 RCT. Non è stata reperita alcuna revisione sistematica. Sono stati reperiti 2 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.^{10,11}

In particolare, dei 9 studi reperiti, 3 sono RCT di fase III, multicentrici, in doppio cieco, condotti in pazienti con dolore cronico non oncologico (DCNO) moderato-grave¹²⁻¹⁴ ed uno¹⁵ è il report relativo alla estensione in aperto di 2 di tali RCT. Non sono disponibili studi in pazienti con dolore oncologico.

RCT in pazienti con dolore cronico non oncologico

Gli studi che hanno valutato efficacia e sicurezza dell'associazione preconstituita di ossicodone e naloxone a rilascio prolungato nei pazienti con DCNO hanno disegno e durata simili: hanno, infatti, compreso tutti 3 fasi: - prerandomizzazione (screening + run-in)

^b Stringhe utilizzate per la ricerca in PubMed: "oxycodone" AND "naloxone" "prolonged-release". Limiti: randomized controlled trial, human, all adults: 19+ years
Stringhe utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "oxycodone" AND "naloxone"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- in doppio cieco, di confronto tra l'associazione preconstituita e il solo ossicodone a rilascio prolungato o placebo
 - estensione in aperto (12 mesi)
- e sono durati 12 settimane (dalla randomizzazione)

Il **primo RCT** in ordine di pubblicazione è uno studio che ha valutato l'efficacia analgesica dell'associazione rispetto a placebo in 464 pazienti adulti (età media 56 anni) con mal di schiena cronico moderato/grave. Era presente un braccio di trattamento con ossicodone a rilascio prolungato che doveva servire come confronto indiretto per quanto riguarda gli effetti sul controllo del dolore e sulla funzionalità intestinale.¹²

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dal tempo al fallimento del trattamento (definito come un controllo inadeguato del dolore per 2 giorni consecutivi) dall'inizio del trattamento (durante la fase in cieco).

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dall'intensità media giornaliera del dolore durante il trattamento (misurata sulla scala Pain Intensity Scale Average Pain) e dalla qualità del sonno.

L'analisi è stata condotta sulla popolazione ITT (ovvero tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose di farmaco e per cui era disponibile almeno una misura relativa all'esito primario di efficacia nella fase in doppio cieco).

Sono stati, inoltre, valutati gli effetti sulla funzionalità intestinale [es. variazione del punteggio relativo al Bowel Function Index (BFI, si tratta di una scala di autovalutazione della funzionalità intestinale composta da tre items che esprimono il giudizio del paziente su: facilità di evacuazione; sensazione di evacuazione incompleta; giudizio sulla propria costipazione. Il punteggio va da 0 a 100; maggiore è il punteggio peggiore è la funzionalità intestinale), della frequenza di movimenti intestinali spontanei e dell'uso di lassativi].

Durante la fase di run-in la dose di ossicodone è stata titolata fino ad un dosaggio target di 20-40 mg, in base all'efficacia analgesica. All'inizio della fase in cieco, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con l'associazione o con il solo ossicodone a rilascio prolungato (rispettivamente, 154 e 151 pazienti) al dosaggio determinato durante il run-in, oppure a placebo (158 pazienti). Era permessa l'assunzione di ossicodone a pronto rilascio come terapia di salvataggio ad un quarto della dose totale giornaliera di oppioidi solo se il dolore raggiungeva un punteggio di almeno 5 sulla Pain Intensity Scale.

L'associazione di ossicodone più naloxone è risultata superiore a placebo relativamente all'esito primario di efficacia: il tempo medio al primo evento doloroso è stato di 32,2 giorni con l'associazione e di 19,3 giorni con placebo.

Il punteggio medio relativo al dolore nelle 24 ore è risultato significativamente più basso con ossicodone, da solo e in associazione rispetto al placebo, così come è risultato significativamente migliore il punteggio relativo all'interferenza del dolore con il sonno (per entrambi i risultati nel report dello studio è riportato solamente il valore di p).

Per quanto riguarda il ricorso ai lassativi, i pazienti trattati con l'associazione hanno utilizzato un lassativo in media per il 7,85% dei giorni, i pazienti trattati con il solo ossicodone a rilascio prolungato per il 10,36% dei giorni.

Il **secondo RCT** è uno studio di superiorità che ha valutato gli effetti dell'associazione preconstituita di ossicodone e naloxone a rilascio prolungato (RP) rispetto al solo ossicodone RP sulla funzionalità intestinale in 322 pazienti adulti con dolore cronico non oncologico moderato/grave di varia eziologia che ha richiesto il trattamento con un oppioide a dosi fisse (equivalenti a 20-50 mg die di ossicodone) e stitichezza causata/aggravata dalla terapia.¹³

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dagli effetti sulla motilità intestinale (misurata mediante il BFI score) a 4 settimane.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dagli effetti sui sintomi associati alla stipsi (dolore, bruciore e movimenti intestinali incompleti), misurati utilizzando il punteggio PACOI (si tratta di una scala che misura i sintomi intestinali mediante un

Nell'RCT che si è proposto di valutare l'efficacia analgesica dell'associazione preconstituita di ossicodone + naloxone RP nel dolore cronico non oncologico, questa si è dimostrata più efficace del placebo. Relativamente a tale esito non è stato effettuato alcun confronto tra ossicodone + naloxone RP e ossicodone RP. L'uso dell'associazione ha comportato un minor utilizzo di lassativi rispetto all'ossicodone RP da solo, senza tuttavia eliminarlo.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

questionario che viene somministrato al paziente. Il punteggio va da 0 a 48 e maggiore è, peggiori sono i sintomi) e il punteggio medio relativo al dolore nelle 24 ore precedenti ciascuna delle visite programmate. E' stata, inoltre, valutata la frequenza di ricorso ai lassativi.

L'analisi è stata condotta sulla popolazione ITT.

Durante la fase di run-in l'oppioide assunto in precedenza dai pazienti è stato sostituito con ossicodone RP che è stato titolato per raggiungere l'efficacia analgesica. Ai pazienti è stato, inoltre, somministrato come lassativo il bisacodile. Durante la fase in doppio cieco i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere l'associazione di ossicodone e naloxone RP o il solo ossicodone RP.

Il dosaggio medio giornaliero di ossicodone utilizzato è stato di 32,2 mg nel gruppo trattato con l'associazione e di 33,0 mg nel gruppo trattato con il solo ossicodone RP. La durata media del trattamento è stata di 77,8 giorni con l'associazione e di 76,8 giorni con il solo ossicodone.

L'associazione è risultata significativamente più efficace del solo ossicodone in termini di riduzione del punteggio BFI a 4 settimane (**esito primario**): il punteggio si è ridotto di 26,9 punti con l'associazione e di 9,4 punti con il solo ossicodone (differenza: -15,2 punti, 95% CI da -18,2 a -12,2).

Anche per quanto riguarda i sintomi associati alla stipsi, il relativo punteggio è risultato significativamente ridotto con l'associazione rispetto al solo ossicodone RP (differenza: -3,54 punti a favore dell'associazione, 95% CI da -4,56 a -2,51).

La frequenza delle evacuazioni complete settimanali è aumentata rispetto al baseline significativamente di più con l'associazione che con il solo ossicodone, con un'a differenza di +1,66 evacuazioni a favore dell'associazione (95% CI da 1,33 a 2,07).

Un numero significativamente minore di pazienti nel gruppo trattato con l'associazione ha utilizzato lassativi nelle prime 4 settimane (49 vs 87 pazienti con il solo ossicodone RP).

Il punteggio medio relativo al dolore nelle 24 ore precedenti ciascuna delle visite programmate è rimasto stabile per tutta la durata della fase in cieco dello studio ed è risultato sovrapponibile nei 2 bracci di trattamento.

In entrambi i gruppi gli eventi avversi più frequenti hanno interessato l'apparato gastrointestinale (29,6% dei pazienti con il solo ossicodone e 19,4% dei pazienti con l'associazione). Di questi, i più frequenti sono stati: nausea (10,5% dei pazienti con ossicodone e 6,3% con l'associazione) e diarrea (6,8% dei pazienti con ossicodone e 5,6% con l'associazione); la stipsi ha interessato il 4,9% dei pazienti e lo 0,6%, rispettivamente.

Nove pazienti trattati con ossicodone RP e 3 con l'associazione hanno segnalato la comparsa di eventi avversi gravi (emorragia gastrointestinale; mal di testa, eventi cerebrovascolari).

Hanno interrotto il trattamento per gli eventi avversi 15 pazienti trattati con ossicodone RP e 7 con l'associazione.

Il **terzo RCT** è uno studio di superiorità che ha valutato gli effetti dell'associazione preconstituita di ossicodone e naloxone a rilascio prolungato (RP) rispetto al solo ossicodone RP sulla funzionalità intestinale in 278 pazienti adulti (età media 57 anni) con dolore cronico non oncologico moderato/grave di varia eziologia che ha richiesto il trattamento con un oppioide a dosi fisse (equivalenti a 60-80 mg die di ossicodone) e stitichezza (meno di 3 evacuazioni complete spontanee alla settimana) causata/aggravata dalla terapia.¹⁴

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dagli effetti sulla motilità intestinale (misurati mediante il bowel function index score, BFI score) a 4 settimane.

L'**esito secondario** era rappresentato dal punteggio medio relativo al dolore nelle 24 ore precedenti ciascuna delle visite programmate.

Durante la fase di run-in la dose di ossicodone RP è stata titolata per raggiungere l'efficacia analgesica. Ai pazienti è stato, inoltre, somministrato come lassativo il bisacodile. Durante la fase in doppio cieco i pazienti sono stati randomizzati a

Nei 2 RCT in cui è stato valutato come esito primario l'effetto dell'associazione preconstituita di ossicodone + naloxone RP sulla funzionalità intestinale rispetto al solo ossicodone RP, l'associazione ha migliorato il punteggio BFI di circa 15 punti (su una scala da 0 a 100) rispetto al comparator. La frequenza delle evacuazioni complete (valutata in un solo studio)¹³ è aumentata di 1,66 alla settimana rispetto al solo ossicodone. L'uso dell'associazione ha comportato un minor utilizzo di lassativi rispetto all'ossicodone RP da solo, senza tuttavia eliminarlo.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

ricevere l'associazione di ossicodone e naloxone RP o il solo ossicodone RP. Era permesso l'uso di ossicodone a pronto rilascio come terapia di salvataggio. Nei pazienti che assumevano costantemente più di 2 dosi/die di ossicodone a pronto rilascio il dosaggio di ossicodone a rilascio prolungato è stato ulteriormente aumentato fino ad un massimo di 120 mg/die.

Il dosaggio medio giornaliero di ossicodone utilizzato è stato di $74,4 \pm 13,57$ mg nel gruppo trattato con l'associazione e di $71,9 \pm 14,81$ mg nel gruppo trattato con il solo ossicodone RP.

A 4 settimane, l'associazione preconstituita di ossicodone e naloxone RP è risultata significativamente più efficace del solo ossicodone RP nel migliorare il BFI score (**esito primario di efficacia**), con una differenza tra i 2 trattamenti nel punteggio BFI medio di -14,9 a favore dell'associazione (95% CI da -17,9 a -11,9).

Il ricorso all'uso di lassativi è stato significativamente minore con l'associazione rispetto al solo ossicodone (43,1% dei pazienti vs 63,7%, rispettivamente).

Il punteggio medio relativo al dolore nelle 24 ore precedenti ciascuna delle visite programmate (**esito secondario**) era simile nei 2 gruppi alla randomizzazione e non è variato in modo significativo durante la fase in doppio cieco, né rispetto al baseline, né tra i trattamenti.

Non vi sono state differenze significative tra i 2 gruppi nel ricorso a dosi supplementari di ossicodone a pronto rilascio ($0,83 \pm 0,72$ dosi/die con il solo ossicodone RP e $0,86 \pm 0,71$ dosi/die con l'associazione).

Il 37,7% dei pazienti trattati con l'associazione e il 29,6% dei pazienti trattati con il solo ossicodone hanno segnalato la comparsa di eventi avversi considerati correlati al trattamento. Il dolore addominale e la nausea sono stati gli eventi avversi più frequentemente segnalati con l'associazione (rispettivamente, 7,7% dei pazienti vs 1,5% con il solo ossicodone e 10,0% vs 6,7% con il solo ossicodone). Due pazienti con ossicodone RP e 1 con l'associazione hanno segnalato un peggioramento della stipsi.

Studi di estensione in aperto

Sono stati pubblicati sotto forma di unico report¹⁵ i risultati dell'estensione in aperto a 52 settimane di due degli RCT^{12,13} descritti sopra.

Nella fase di estensione in aperto, sono stati inclusi i pazienti che avevano tratto beneficio dal trattamento durante la fase in cieco dello studio randomizzato: 296 nel primo¹² dei due studi e 227 nel secondo¹³.

Per entrambi gli studi, durante la fase di estensione i pazienti sono stati trattati con la sola associazione, era permessa la titolazione del dosaggio di ossicodone fino ad un massimo di 80 mg/die.

L'obiettivo primario era di valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con l'associazione di ossicodone e naloxone RP. Sono stati valutati la efficacia analgesica e gli effetti sulla funzionalità intestinale.

Risultati a 52 settimane dello studio di Vondrackova D et al.:¹² il punteggio medio relativo al dolore nelle ultime 24 ore prima delle visite programmate non è variato in modo significativo nel tempo rispetto al termine della fase in doppio cieco dello studio.

Al termine della fase di estensione, il dosaggio medio giornaliero di ossicodone era aumentato, da $35,6 \pm 16,53$ mg a $43,7 \pm 22,53$ mg.

La frequenza degli eventi avversi è stata simile a quella dello studio madre.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati: stipsi (9,2% dei pazienti), nausea (7,7%), mal di schiena (6,3%) e depressione (6,3%). Il 6,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.

Risultati a 52 settimane dello studio di Simpson K et al.:¹³ al termine della fase di estensione in aperto, il dosaggio medio giornaliero di ossicodone non è stato significativamente diverso da quello assunto durante la fase in doppio cieco dello studio.

Durante la fase di estensione in aperto a 52 settimane: non sono evidenziate

- sostanziali variazioni dell'efficacia terapeutica
- la stipsi viene segnalata comunemente come evento avverso dai pazienti (9,2% dei pazienti in uno studio¹² e 15,5% nell'altro¹³).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Al termine della fase di estensione, il punteggio BFI medio si era ridotto di 15 punti circa (da $35,6 \pm 27,74$ punti a $20,6 \pm 24,01$), principalmente per la riduzione del punteggio nei pazienti trattati in precedenza con solo ossicodone RP (da $42,7 \pm 28,61$ a $26,1 \pm 23,31$ durante la prima settimana della fase di estensione).

Il punteggio medio relativo al dolore nelle ultime 24 ore prima delle visite programmate non è variato significativamente durante la fase di estensione rispetto alla fase in doppio cieco dello studio.

Durante l'estensione, il 3,5% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi. Gli eventi avversi gastrointestinali hanno avuto una frequenza del 36,4%; il 15,5% dei pazienti ha segnalato la comparsa di stipsi; il 7,0% di diarrea (grave nell'1,2%).

Discussione:

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

- Targin[®] è registrato per il trattamento del dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. In tale indicazione rientrano sia il dolore oncologico che il dolore cronico non oncologico. Nella pratica clinica, è il dolore oncologico la principale indicazione per cui si prevede un utilizzo di oppioidi a lungo termine. In tale tipologia di pazienti, la stipsi rappresenta un evento avverso comune associato al trattamento e nei confronti del quale non si instaura tolleranza. Una pratica importante, ma spesso disattesa in clinica è quella di prevenire l'insorgenza della OIC intervenendo sulle abitudini alimentari/di vita del paziente e ricorrendo all'uso precoce di lassativi.
- Gli studi disponibili che hanno valutato l'associazione preconstituita di ossicodone e naloxone RP sono stati condotti unicamente in pazienti con dolore cronico non oncologico moderato/grave. Questo limita la trasferibilità dei risultati.
- L'aggiunta di naloxone, un antagonista degli oppioidi, dovrebbe ridurre la frequenza di stipsi associata al trattamento con l'oppioide presente nella formulazione (l'ossicodone). Tuttavia, negli studi la differenza media nella riduzione del BFI score, un indice di funzionalità intestinale il cui punteggio può variare da 0 a 100 (minore il punteggio, migliore la funzionalità intestinale), rispetto al trattamento di confronto è stata di 15 punti circa e quindi da considerare una efficacia clinica moderata. Inoltre, l'associazione ha ridotto ma non eliminato la necessità di ricorrere all'uso di lassativi.
- L'uso di oppioidi in pazienti non oncologici dovrebbe avvenire alla dose minima efficace e per il più breve tempo possibile. In due studi su tre che hanno valutato l'associazione questa è stata assunta continuativamente per oltre 1 anno.
- Anche durante la fase di estensione in aperto la presenza di naloxone non ha consentito di eliminare il ricorso ai lassativi

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 inviare alla CRF richiesta di inserimento in PTR dell'associazione preconstituita di ossicodone e naloxone a rilascio prolungato.

Bibliografia

1. Targin[®] Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati (accesso: giugno 2011).
2. Bandieri E, Formoso G, Magrini N, Magnano L, Maltoni S, Marata AM, Ripamonti C. Morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico. Terapie consolidate negli adulti e novità. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2006; 2:1-16.
3. Maestri E, Formoso G, Giroladini R, Riccomi S, Magrini M, Marata AM. I farmaci nel dolore persistente. Fibromi algia, osteoartrosi e mal di schiena. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2010; 1:1-16.
4. Larkin PJ et al. On behalf of The European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. Palliative Medicine 2008; 22:796-807.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain, 2008.
7. European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. Annals of Oncology. 2008; 19:ii119-ii121.
8. Relistor[®]. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati (accesso: giugno 2011).
9. Metilnaltrexone. Documento PTR n. 96, marzo 2010. <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/96-metilnaltrexone/view>
10. Ossicodone + Naloxone. Informazioni sui Farmaci, febbraio 2011.
11. Targinact[®] - opioid pain relief without constipation? DTB 2010; 48:138-41.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

12. Vondrackova D et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9:1144-54.
13. Simpson K et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3503-12.
14. Löwenstein O et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1-13.
15. Sandner-Kiesling A et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64:763-74.

III. Monitoraggio dell'impiego di ranolazina nel trimestre marzo – maggio 2011

Nella riunione della CF AVEN del 22 febbraio 2011, la Commissione Farmaco ha espresso parere favorevole all'inserimento di ranolazina in PT AVEN, limitatamente all'impiego come terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris cronica stabile, inadeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale con almeno due farmaci. Contestualmente, ne ha proposto un monitoraggio attivo della prescrizione da parte dei Servizi Farmaceutici, al fine di verificarne l'appropriatezza d'impiego e ha programmato una prima valutazione dei dati nella riunione di giugno 2011.

La CF AVEN si è, inoltre, riservata di rivalutarne la permanenza in Prontuario sulla base dei dati di monitoraggio e delle evidenze pubblicate.

Vengono illustrati i dati relativi all'impiego di ranolazina nelle Aziende AVEN per il trimestre marzo – maggio 2011.

Emergono alcune criticità, ovvero:

- Il numero di pazienti in trattamento sembra essere superiore a quanto stimato in precedenza (2-3 pazienti per Azienda)
- I Piani Terapeutici pervenuti ai Servizi Farmaceutici non sono stati sempre conformi al modello approvato dalla CRF (Documento PTR n. 123). Più precisamente in alcuni casi è stato utilizzato il Piano Terapeutico originariamente predisposto da AIFA anche dopo l'entrata in vigore del Piano Terapeutico regionale; in altri il modello regionale è stato modificato dal clinico, cancellando alcuni campi. Pertanto sono andate perse informazioni relative all'anamnesi e al trattamento assunto dal paziente
- Spesso non è stata rispettata la posologia riportata in scheda tecnica: dopo aver iniziato la terapia al dosaggio di 375 mg x 2/die, il dosaggio non è stato aumentato a 500 mg x 2/die, ma il paziente ha continuato il trattamento con la dose iniziale (secondo la scheda tecnica di Ranexa®, "la dose iniziale raccomandata è di 375 mg due volte al giorno. Dopo 2-4 settimane la **dose deve essere aumentata** a 500 mg due volte al giorno e, in base alla risposta del paziente, aumentata ulteriormente fino alla dose massima raccomandata di 750 mg due volte al giorno. Qualora il paziente presentasse eventi avversi correlati al trattamento, come capogiri, nausea o vomito, potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio a 500 mg o 375 mg due volte al giorno. Se dopo avere ridotto il dosaggio i sintomi non si risolvono si deve interrompere il trattamento").¹

Alla luce delle considerazioni emerse dalla discussione a commento dei dati del monitoraggio, si propone di:

- Effettuare, se possibile, una verifica a campione, mediante l'analisi delle cartelle cliniche, che siano state rispettate le indicazioni per la prescrizione di ranolazina, poiché i Piani Terapeutici non contengono tutte le informazioni necessarie a valutare l'appropriatezza della prescrizione del farmaco. L'analisi verrà sicuramente effettuata da parte dell'AUSL di Reggio Emilia dato il numero contenuto di pazienti in trattamento e la disponibilità dichiarata in seduta dal Coordinatore dei Centri Cardiologici Aziendali ad effettuare tale valutazione
- di non accettare Piani Terapeutici incompleti. I farmacisti della distribuzione diretta dovranno contattare il clinico al momento dell'erogazione del farmaco e richiedere l'invio di un Piano Terapeutico conforme a quello regionale correttamente compilato
- per facilitare ai clinici che operano nelle Aziende AVEN l'uso del Piano Terapeutico corretto, si propone di predisporre una versione in word e di renderla disponibile sul sito di AVEN nella sezione "Modulistica" ed, eventualmente, in un'area dedicata nelle intranet aziendali in modo che all'atto della prescrizione possa essere rapidamente reperita ed utilizzata. La Segreteria Scientifica si occuperà di preparare la versione in word dei Piani Terapeutici da utilizzare nelle Aziende AVEN.

Nella riunione di ottobre 2011 verranno rivalutati i dati di prescrizione di ranolazina (per il periodo giugno – ottobre 2011) e verranno illustrati i risultati delle verifiche condotte relativamente ai pazienti trattati nel periodo marzo – maggio 2011.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Bibliografia

1. Ranexa®. Scheda tecnica. Fonte : Codifa (accesso giugno 2011).

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

Nel documento In Primo piano relativo alle riunioni della CRF del 14 aprile e 12 maggio 2011, sono riportate le decisioni assunte relativamente ai farmaci:

- a) Tocoferolo succinato alfa (tocofersolan) per somministrazione orale:** poiché tale farmaco è stato autorizzato dall'EMA "under exceptional circumstances", con riesame annuale delle evidenze disponibili alla luce di un rapporto rischio/beneficio ancora incerto, la CRF nel decidere a favore dell'inserimento in PTR ne ha vincolato la prescrizione alla compilazione di una Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) che illustri le condizioni cliniche che rendono necessario l'impiego del farmaco, motivando l'impossibilità di ricorrere ad alternative più economiche già disponibili in PTR.
- b) Interferone alfa 2b pegilato per uso sottocutaneo:** è stato incluso in PTR limitatamente alle seguenti indicazioni terapeutiche
 - Pazienti adulti: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C che siano positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA), incluso pazienti con cirrosi compensata e/o co-infetti con HIV clinicamente stabile. In questa indicazione l'utilizzo ottimale è in combinazione con la ribavirina.
 - Bambini di 3 anni e più e adolescenti: In regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni e più e adolescenti, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA. Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto una diminuzione della crescita. La reversibilità dell'inibizione della crescita non è certa. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso.
- c) Darunavir per somministrazione orale:** è stata inclusa in PTR l'indicazione terapeutica nel trattamento dell'infezione da HIV-1 in bambini ed adolescenti pre-trattati con altre terapie antiretrovirali, a partire dall'età di 6 anni e con peso corporeo di almeno 20 kg, in associazione a una bassa dose di ritonavir.
- d) Ondansetron per somministrazione orale, i.m. ed e.v.:** è stata inclusa in PTR l'indicazione terapeutica nel controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) nei bambini di età maggiore o uguale a 6 mesi, e per la prevenzione ed il trattamento del PONV nei bambini di età maggiore o uguale ad 1 mese.
- e) Silodosina per somministrazione orale:** la CRF ha espresso parere NON favorevole all'inserimento in PTR per uno sfavorevole rapporto costo/efficacia rispetto alla tamsulosina che ha analoga indicazione ed è disponibile come farmaco generico.
- f) Febuxostat per somministrazione orale:** il farmaco è registrato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa) ed è prescrivibile nell'ambito del SSN con nota 91 (limitatamente al trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti).
La CRF ha espresso parere NON favorevole all'inserimento in PTR del farmaco, in considerazione delle scarse prove di efficacia, del profilo di sicurezza critico, del costo elevato e della disponibilità di valide opzioni terapeutiche per la medesima patologia.
Infatti, benché il febuxostat si sia dimostrato superiore all'allopurinolo sull'endpoint surrogato della riduzione dei livelli sierici di urato in pazienti con gotta, i dati ad oggi disponibili non consentono di stabilire la sua efficacia clinica a lungo termine. Anzi, il farmaco si è dimostrato inferiore all'allopurinolo su misure di esito clinicamente rilevanti come gli attacchi di gotta (endpoint secondario) e la qualità della vita. Il febuxostat non sembra apportare vantaggi neppure in termini di sicurezza (maggiore incidenza di reazioni avverse) e resta da chiarire il suo ruolo nel determinare l'insorgenza di gravi problemi cardiovascolari.

Nel decidere di non inserire in PTR febuxostat, la CRF ha raccomandato ai Servizi Farmaceutici una stretta sorveglianza della nota AIFA 91 e dell'andamento delle prescrizioni di febuxostat.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Sono stati, inoltre, recepiti in PTR i documenti:

- a) **"Percorso regionale (Emilia-Romagna) di diagnosi e terapia della sclerosi multipla"** (Documento PTR n. 128, disponibile al link: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr>), elaborato dal Gruppo dei Neurologi della Regione Emilia-Romagna e dal CREVIF.
Il Documento contiene indirizzi per scelte appropriate di diagnosi e cura, evidenzia le caratteristiche dei vari trattamenti e sottolinea la necessità di valutare percorsi assistenziali della sclerosi multipla attraverso l'integrazione di tutti gli specialisti che concorrono nell'assistenza del paziente SM. Il Documento contiene, inoltre, una checklist dell'appropriatezza dell'accesso ai farmaci per il trattamento della sclerosi multipla.
- b) **"Documento regionale di indirizzo per gli usi appropriati di ACE-inibitori e sartani"** elaborato da un Gruppo di lavoro multidisciplinare regionale rappresentativo delle principali realtà assistenziali della regione (Documento PTR n. 129, disponibile al link: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr>). Il Documento approfondisce l'utilizzo dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartani) in quattro scenari clinici: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, malattia renale cronica e prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. Fa, inoltre, il punto su aspetti legati alla safety d'impiego delle due classi di farmaci.

La CRF ha, inoltre, espresso le seguenti valutazioni relativamente ai farmaci:

- a) **Certolizumab:** orientamento favorevole all'inserimento condizionato in PTR per la seguente indicazione terapeutica:
- in combinazione con metotressato (MTX), in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai DMARDs incluso il MTX, sia risultata inadeguata;
- in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato;
rinviando il parere formale in attesa di un inquadramento del ruolo in terapia del farmaco da parte del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia.
- b) **Golimumab:** orientamento favorevole all'inserimento condizionato in PTR del Golimumab per la seguente indicazione terapeutica:
- in associazione con metotrexato (MTX) per il trattamento dell' artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai DMARD, incluso MTX, sia stata inadeguata.
rinviando il parere formale in attesa di un inquadramento del ruolo in terapia del farmaco da parte del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia.
La CRF, avendo preliminarmente valutato poco robusti i dati di letteratura disponibili sul Golimumab nel trattamento dell' artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX, ha espresso parere negativo all'inserimento in PTR di tale indicazione terapeutica.
- c) **Aliskiren:** i componenti della CRF hanno ritenuto opportuna una rivalutazione del farmaco (fascia A/RR). In attesa di tali approfondimenti la CRF ha deciso di mantenere l'attuale regime prescrittivo da parte dei centri autorizzati dalla regione, ripromettendosi di sviluppare un PT RER sulla base del modulo prescrittivo presente nel sito di monitoraggio AIFA.
- d) **Aliskiren/idroclorotiazide:** la CRF ha espresso orientamento negativo all'inserimento in PTR di aliskiren/idroclorotiazide, in quanto tale associazione appare superflua. Ha rimandato la formulazione di un parere formale congiuntamente alla rivalutazione dell'aliskiren monocomponente.
- e) **Ivabradina:** è stata adottata una sospensione temporanea del parere riguardo la nuova indicazione terapeutica: "Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con coronaropatia e normale ritmo sinusale in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante e la cui frequenza cardiaca sia > 60 b.p.m." allo scopo di approfondire il ruolo in terapia in tale indicazione rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili.
Pertanto, in attesa della conclusione dell'approfondimento in corso e della emanazione di un parere formale della CRF, restano temporaneamente valide le condizioni previste dal Documento PTR n.95 (disponibile al link: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/95-scheda-di-valutazione-del-farmaco-ivabradina-e-piano-terapeutico-regionale/view> ; Determina di Aggiornamento del PTR n° 29 28 del 22/03/2010) e la compilazione del Piano Terapeutico Regionale da parte dei Centri individuati dalla Regione.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- f) mexiletina cloridrato:** la CRF ha espresso parere favorevole all'impiego del farmaco, disponibile come materia prima, in ambito cardiologico nei casi in cui è impossibile sostituire il medicinale, e suggerisce al livello regionale di valutare la possibilità di acquisire a carico SSR il medicinale presso l'Istituto chimico farmaceutico militare di Firenze.
- g) bendamustina iniettabile:** la CRF ha espresso parere favorevole alla richiesta formulata dall'AUSL di Rimini relativa all'utilizzo del fondo di cui all'art.48 D.L.30/09/03 per l'acquisto del farmaco Bendamustina iniettabile da 100 mg per un paziente affetto da Mieloma Multiplo III stadio, in quanto il farmaco non è in commercio in Italia (registrato in Germania) e rappresenta l'unica alternativa terapeutica per tale paziente, già trattato con quattro linee terapeutiche tra cui il trapianto di cellule staminali.

V. Varie ed eventuali.

- **Tossina botulinica A:** si propone di prendere in esame in una delle prossime riunioni della CF AVEN le indicazioni della tossina botulinica A in modo da verificare se esistono gli estremi per valutare una eventuale sovrapposibilità terapeutica tra le formulazioni presenti in PT AVEN.

Attualmente in PT AVEN sono presenti 3 specialità (Botox[®], Xeomin[®] e Dysport[®]) che hanno in comune alcune delle indicazioni registrate [trattamento del blefarospasmo e delle distonie cervicali (torcicollo spasmodico); spasticità post-ictus del polso e della mano dell'adulto] e che presentano alcune differenze riguardanti: la titolazione e il contenuto di principio attivo; la via di somministrazione e le modalità di conservazione; le indicazioni registrate.

Per quanto riguarda le indicazioni per cui le diverse formulazioni sono inserite in PT AVEN, tutte sono presenti per il trattamento del blefarospasmo e delle distonie cervicali (torcicollo spasmodico), mentre solo Botox[®] e Dysport[®] sono inserite per il trattamento della spasticità focale associata a deformità da piede equino in pazienti pediatriche con paralisi cerebrale a partire dai 2 anni di età. Infine, solo Botox[®] è inserita in PT AVEN per il trattamento delle ragadi anali in alternativa all'intervento chirurgico e per il trattamento dell'ipertonico sfinterico associato alla presenza delle ferite chirurgiche nel post-operatorio dell'intervento di emorroidectomia secondo Milligan e Morgan, due indicazioni non riportate in scheda tecnica, ma per le quali esistono evidenze di efficacia in letteratura.

Per quanto riguarda l'indicazione spasticità post-ictus del polso e della mano dell'adulto, è pervenuta alla Segreteria Scientifica della CF AVEN una richiesta di allargamento dell'indicazione per cui il farmaco è inserito in PT AVEN relativamente a Xeomin[®].

La CF AVEN concorda di programmare per una delle prossime riunioni la valutazione di tale richiesta e di cogliere l'occasione per rivalutare le specialità contenenti la tossina botulinica A presenti in PT AVEN.

- **Micofenolato mofetile e generici:** su proposta del Gruppo AVEN Gare Farmaci viene richiesto un parere alla CF AVEN relativamente al comportamento da tenere nella formulazione dei lotti di gara relativamente ai farmaci che presentano un basso indice terapeutico e per i quali è disponibile il corrispondente medicinale equivalente. In particolare, per quanto riguarda il micofenolato mofetile, sono attualmente disponibili in commercio 2 farmaci equivalenti per la formulazione in compresse rivestite da 250 mg e 6 per la formulazione in compresse rivestite da 500 mg.¹

Dalla discussione emerge che:

- l'AIFA pubblica periodicamente le liste di trasparenza che riportano i farmaci considerati equivalenti sulla base della documentazione presentata dalla ditta produttrice quando viene richiesta l'autorizzazione alla commercializzazione sulla base di requisiti fissati dalle autorità regolatorie europee (EMA).
- attualmente non esistono elementi per adottare rispetto ai farmaci a basso indice terapeutico comportamenti diversi da quelli adottati relativamente agli altri farmaci quando viene impostata la gara in quanto AIFA ricomprende nella lista di trasparenza i medicinali per cui tale requisito è stato accertato sulla base della documentazione valutata
- inoltre, attualmente i farmaci equivalenti rappresentano uno strumento efficace di contenimento della spesa sanitaria
- i dati di bioequivalenza rispetto all'originator possono essere richiesti alle ditte produttrici durante l'istruttoria di gara come documentazione aggiuntiva senza poter costituire elemento di valutazione per l'aggiudicazione della gara

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Pertanto, la CF AVEN concorda di procedere con la gara relativamente a micofenolato, includendo tutti i medicinali equivalenti attualmente disponibili in commercio e presenti nella Lista di trasparenza approvata da AIFA. Potrà essere richiesto alle ditte di presentare come parte della documentazione di gara i dati di equivalenza del farmaco prodotto relativamente al rispettivo originator. La mancanza di documentazione potrà rappresentare un elemento di cui tener conto al momento dell'aggiudicazione.

Bibliografia

1. Lista di trasparenza AIFA, 15 giugno 2011.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_generici_x_principio_attivo_7.pdf

- **Audit regionale relativo all'utilizzo di rivaroxaban e dabigatran per la profilassi della TEV in chirurgia sostitutiva elettiva d'anca e ginocchio:** attualmente l'audit è al vaglio di un sottogruppo di lavoro della CRF che si dovrà pronunciare relativamente alla sua fattibilità. Secondo quanto inizialmente preventivato, le Ortopedie delle Aziende sanitarie della RER aderenti al progetto avrebbero dovuto iniziare la raccolta dati nel periodo giugno - luglio. Di conseguenza AVEN si era già premurata di attivare la procedura per l'approvvigionamento del quantitativo necessario dei 2 farmaci per la conduzione dell'audit. Si propone, pertanto, di inserire nell'ordine del giorno della prossima riunione della CF AVEN la valutazione di come procedere in attesa che la CRF si pronunci definitivamente relativamente a tale progetto.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.