

Commissione Terapeutica Provinciale
- Segreteria Scientifica -
c/o CeVEAS
Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria
Tel. 059 435211, E-mail: s.maltoni@ausl.mo.it

Modena, 22 Febbraio 2006

Alla cortese attenzione

- dei membri della Commissione Terapeutica Provinciale
- di tutti i medici ed i farmacisti della Provincia di Modena
- dei Direttori Sanitari dell'ASL e dell'AO Policlinico di Modena

OGGETTO: Verbale riunione Commissione Terapeutica Provinciale. Riunione del 1 febbraio 2006.

La riunione inizia alle ore 15:20.

Presenti: C. Andreoli, N. Carulli, G. Cioni, M. De Rosa, S. Maltoni, G. Pinelli, A. Tassi. E' presente inoltre il Dr. Siciliano della Casa Circondariale di Modena.

Assenti giustificati: N. Borelli, G. Colucci, M. Grandi, A. Bertolini, A. M. Marata, M. Marazzi, A. Morselli, T. Pesì, S. Santachiara, R. Zennaro.

Assenti: R. Di Lorenzo, A. Ferrari, G. Geraci, G. Longo, G. Luppi, N. Magrini, B. Mordini, P. Nichelli.

Si inizia con l'intervento del Dr. Siciliano che espone le problematiche relative all'approvvigionamento e all'utilizzo dei farmaci all'interno delle Case Circondariali di Modena.

Premessa: i farmaci vengono rimborsati dal Servizio Sanitario Regionale (la Regione Emilia-Romagna ha stabilito un tetto massimo di spesa annuale per tutte le Case Circondariali della Regione), contabilizzati all'ASL di Modena ma forniti dalla farmacia dell'AO Policlinico.

I problemi evidenziati sono stati i seguenti:

1. farmaci antiretrovirali: frequenti sono i detenuti HIV+. A causa del loro trasferimento da una Casa Circondariale all'altra, capita che spesso vi siano considerevoli quantità di farmaci inutilizzati; il Dr. Siciliano chiede che possano essere restituiti alla farmacia del Policlinico. Il Dr. De Rosa consiglia di fare una richiesta indirizzata alla Direzione della Farmacia del Policlinico;
2. adozione del Prontuario Terapeutico della Provincia di Modena: le Case Circondariali dovranno formalizzare l'adozione del PTO con la possibilità di integrare l'elenco dei principi attivi con altri non presenti previa richiesta ad hoc inviate dalla Direzione Sanitaria alla CTP (vedi punto successivo);
3. nimesulide ed altri principi attivi non presenti in PT: rispetto ai FANS presenti in PTO ed in particolare rispetto ad ibuprofene, preferirebbero utilizzare nimesulide in quanto più economica. Per questo tipo di richiesta e per altre simili riferite a principi attivi non presenti in PT viene suggerito al Dr. Siciliano di fare formale richiesta alla Commissione Terapeutica Provinciale;
4. fenobarbital: poiché la farmacia convenzionata che fino ad ora ha fornito questo principio attivo a breve non lo fornirà più, la Direzione Sanitaria della Casa Circondariale potrà ottenere la fornitura di fenobarbital mediante richiesta in triplice copia inviata alla Direzione Sanitaria e alla Direzione della farmacia del Policlinico di Modena.

Si ritiene inoltre che possa essere utile, per una maggiore condivisione delle problematiche relative alle Case Circondariali che il Dr. Siciliano o il Dr. De Donatis possano partecipare alle riunioni della CTP con una periodicità variabile che inizialmente potrebbe essere fissata con una volta all'anno.

A. Approvazione del **verbale del 29/11/2005**: approvato all'unanimità.

B. RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTO

1. **Mivacurio cloruro** (MIVACRON[®], 5 fiale da 5 o 5 fiale da 10 ml, 2 mg/ml) come miorilassante non depolarizzante a breve durata d'azione – richiesto dal Dr. C. Cozza e dal Dr. M. Rambaldi – Anestesia e Rianimazione Osp. S'Agostino Az. USL. Questa richiesta risulta all'OdG della riunione della CTP che si è tenuta il 29/06/2004. **Approvato limitatamente all'uso in interventi di piccola chirurgia o nelle procedure chirurgiche rapide.**

Mivacron[®] è un bloccante neuromuscolare altamente selettivo, non depolarizzante a breve durata d'azione e rapido recupero, indicato in anestesia generale per consentire l'intubazione tracheale, rilasciare la muscolatura scheletrica e facilitare la respirazione assistita in un'ampia gamma di procedure chirurgiche.

Viene richiesta l'autorizzazione all'utilizzo con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:

*“La Ns. U.O., in accordo con le suggestioni della letteratura specifica più attuale ed accreditata al riguardo, ha operato da tempo la scelta di coprire le necessità anestesiolgiche di miorisoluzione i.o. mediante l'uso di CURARI NON DEPOLARIZZANTI (pur mantenendo una disponibilità minima di succinil-colina) (18). [...] Recentemente abbiamo operato la scelta di ricorrere, per la miorisoluzione chirurgica, all'uso esclusivo del Cis-Atracurio Besilato (NIMBEX) classificabile come curaro non depolarizzante a durata d'azione intermedia.[...] L'effetto miorilassante della dose starter del Nimbox infatti (che consente l'intubazione o.t. ed assicura il silenzio muscolare chirurgico) comincia a recedere spontaneamente **non prima di circa 45-60 m'** e solo a questo punto è possibile accelerare il recupero mediante l'uso di **anticolinesterasici**. Ne consegue che il tempo minimo della paralisi muscolare risulta essere di 45/60 m', il che può essere sproporzionalmente eccessivo per interventi di breve durata (i.e. laparoscopia esplorativa, Appendicectomia, Riduzione di lussazione d'anca etc) o quando, per qualsivoglia necessità, bisogna comunque ricorrere all'intubazione o.t. anche se solo per un tempo breve. Per ovviare a questo inconveniente, ritengo necessario acquisire nella dotazione delle Ns. S.O. un MIORILASSANTE NON DEPOLARIZZANTE A BREVE DURATA DI AZIONE, capace di coprire la fascia di indicazioni precedentemente evidenziata. [...]. La Ns. scelta si è indirizzata verso il Mivacurio Cloruro (MIVACRON della Glaxo-Smith-Kline) che abbiamo avuto anche occasione di testare in S.O. Si tratta di un bloccante Neuro-Muscolare NON DEPOLARIZZANTE a breve durata di azione e rapido recupero. Con i dosaggi usuali, consente l'intubazione o.t. in 1,5/2,5 m' ed assicura il silenzio muscolare chirurgico per 15-20 m'. Dopo tale tempo inizia il recupero spontaneo che in genere, sempre spontaneamente, si completa, in modo rapido, senza bisogno di ricorrere ad anticolinesterasici più atropina (di cui quindi si avrebbe un risparmio) con evidenti vantaggi in termini di sicurezza ed impatto farmaco-dinamico. Se necessario si possono effettuare boli successivi, senza influenzare il recupero spontaneo, o, in alternativa si può passare alla somministrazione di Nimbox, se le necessità chirurgiche lo richiedessero. Con i dovuti aggiustamenti posologici, non presenta controindicazioni d'uso particolarmente significativi. Per quanto esposto, ritengo che poter disporre in S.O. del MIVACRON accanto al NIMBEX (di cui già siamo dotati) copra meglio, ed in maniera pressoché completa, le necessità chirurgico-anestesiolgiche legate alla miorisoluzione. In questo modo verrebbero prevenuti episodi di inopportuno ed improprio prolungamento di blocco Neuro-Muscolare, al di là delle necessità chirurgiche, risultandone anche snellito il Turn-Over dei pazienti nel teatro operatorio.”*

Dalla disamina della richiesta inoltrata e della letteratura presentata, si evince come questo farmaco, pur non rappresentando il miorilassante ideale, possa apportare un vantaggio rispetto ai farmaci attualmente disponibili.

Infatti, rispetto ai farmaci miorilassanti attualmente in PTO, grazie alla sua minore durata d'azione, il mivacurio cloruro può essere utile in quei casi in cui la brevità d'azione dell'anestetico costituisce una reale esigenza clinica ovvero la piccola chirurgia o le rapide procedure chirurgiche diagnostiche e/o interventistiche otorinolaringoiatriche (MLS, adeno-tonsillectomie), ortopediche (artroscopie o riduzioni

di fratture e lussazioni in anestesia generale) o addominali (appendicectomie, laparoscopie esplorative o biopsie laparoscopiche).

Si sottolinea tuttavia come, anche con questo farmaco, debbano essere prese in considerazione alcune precauzioni d'impiego relative in particolare ai pazienti con epato- e nefropatie croniche o con deficit congeniti o acquisiti delle colinesterasi plasmatiche; analoghe precauzioni di impiego valgono anche per i pazienti anziani e per tutti coloro in cui il ridotto metabolismo del farmaco può determinare un significativo aumento della durata d'azione.

A causa inoltre dei fenomeni di istamino-liberazione legati alla somministrazione troppo rapida (o a dosaggi superiori a quelli indicati), occorre prestare particolare attenzione alla velocità di infusione soprattutto nei pazienti cardiopatici, ipovolemici o con diatesi allergica nota.

Alla luce dell'analisi delle evidenze scientifiche sull'efficacia del mivacurio cloruro e del ristretto ambito chirurgico nel quale questo farmaco può trovare impiego, la CTP APPROVA l'inserimento di mivacurio cloruro in PTO LIMITANDONE L'UTILIZZO a quelle procedure chirurgiche che necessitano un miorellassante a breve durata d'azione quali la piccola chirurgia o le rapide procedure chirurgiche diagnostico e/o interventistiche otorinolaringoiatriche (MLS, adenotonsillectomie), ortopediche (artroscopie o riduzioni di fratture e lussazioni in anestesia generale) o addominali (appendicectomie, laparoscopie esplorative o biopsie laparoscopiche.)

Bibliografia

1. Savarese J.J., et al: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW1090U). *Anaesthesiology*; 1988; 68:723-32.
2. Frampion J.E. Mivacurium a review of its pharmacology and therapeutic potential in general anaesthesia. *Drugs Evaluation* 1993; 45: 1066-81.
3. Miller RD, When to use different neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:104-6.
4. Ali HH, Savarese JJ, et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW1090U) infusion: comparison with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1988;61:541-6.
5. Basta SJ. Clinical pharmacology of mivacurium chloride: a review. *J Clin Anesth* 1992;4:153-8.
6. Savarese JJ. Mivacurium: a comparison with other benzylisoquinolinium non-depolarising muscle relaxants. *J. Drug Dev.* 1993; 1-5.
7. Cook DR, et al. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69:580-5.
8. Choi W, et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride in surgical patients receiving nitrous oxide-narcotic or nitrous oxide-isoflurane anaesthesia. *J Anaesth* 1989; 36:641-50.
9. Ostergaard D., et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of mivacurium in children. *Acta Anaesth. Scandiv.* 2002; 46: 512-8.
10. Alejandro A Nava-Ocampo et al. Effect of mivacurium 200 and 250 micron-g/Kg in infants during isoflurane anesthesia: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2001, 1:1.
11. Melloni C. "Guida pratica all'uso dei nuovi miorellassanti" in *Anestesia Clinica (Serie di Anestesia e medicina Critica a cura di Prof. A. Gullo)* Springer Verlag-Italia 1998 cap. 13 ; 171-9.

2. **Rosuvastatina** (CRESTOR®), et al, 28 cpr rivestite da 5, 10, 20, 40 mg). Richieste inviate da
 - Dr. S. Ricci, Dir. UO Cardiologia, Ospedale B. Ramazzini, Carpi, ASL di Modena del 06/12/2005 (PG 102811/2005);
 - Dr. F. Melandri, Dir. UO Cardiologia, Nuovo Ospedale di Sassuolo, ASL di Modena del 15/12/2005 (PG 105440/2005).

La discussione viene rimandata alla prossima riunione che si terrà il 28 febbraio 2006.

3. **Mitomicina C** (MITOMYCIN C®) richiesta di fornire un parere sulle evidenze a supporto dell'impiego della mitomicina C nella chirurgia del glaucoma – Dr. Anania e Dr.ssa Pietrantonio, Direzione Sanitaria, Ospedale di Carpi, ASL di Modena.

La richiesta era stata esaminata una prima volta dalla CTP durante la riunione del 30 agosto 2005.

In seguito all'analisi della documentazione inviata dal richiedente e della bibliografia reperita dalla Segreteria Scientifica, dopo la riunione del 30 agosto us, la CTP aveva inviato agli oculisti del P.O di Carpi e alla Dr.ssa Pietrantonio una richiesta di chiarimenti riguardanti

1. le scelte e le eventuali modalità prescrittive di 5-FU
2. le eventuali indicazioni da loro proposte per l'utilizzo della mitomicina C (come prima scelta o in alternativa al 5 FU).

In seguito alla richiesta della CTP, la Dr.ssa Pietrantonio ha inviato ulteriore documentazione che è stata integrata da una ricerca di ulteriori evidenze da parte della Segreteria Scientifica.

La mitomicina C (come anche il 5-Fluoro uracile, 5FU) viene utilizzata nella chirurgia del glaucoma per mantenere la pervietà del deflusso dell'umor acqueo ottenuta con l'intervento di trabeculectomia (indicazione non autorizzata).

La ricerca bibliografica effettuata ha portato al reperimento di una revisione Cochrane e di alcuni studi che hanno confrontato l'efficacia della mitomicina C rispettivamente VS placebo e VS 5-FU.

Mitomicina C VS placebo. La revisione Cochrane¹ confronta gli effetti della somministrazione intraoperatoria di mitomicina C vs placebo nella trabeculectomia. La revisione ha analizzato i dati di 11 RCTs, per un totale dei 698 pazienti.

Gli autori della revisione concludono che l'utilizzo intra-operatorio della mitomicina C può ridurre il rischio di insuccesso chirurgico in pazienti a rischio elevato non sottoposti a precedente chirurgia (la pressione endoculare media si riduce significativamente in tutti i gruppi trattati con mitomicina C rispetto a quelli trattati con placebo). Tuttavia l'utilizzo di mitomicina C risulta accompagnato da effetti collaterali gravi quali l'ipotensione oculare e la cataratta; la scarsa numerosità dei dati disponibili rende però impossibile una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Studi di confronto tra mitomicina C e 5-fluorouracile: esistono pochi studi che confrontano direttamente i due antifibrotici.

Due RCT (108 e 115 occhi) condotti su pazienti con diagnosi di glaucoma (a basso rischio di insuccesso chirurgico) e sottoposti a trabeculectomia, randomizzati a ricevere in fase intraoperatoria MMC vs 5-FU hanno dimostrato che i farmaci sono ugualmente efficaci nel ridurre, rispetto al baseline, la pressione intra-oculare a 12 mesi dall'intervento chirurgico.^{2,3}

In termini di sicurezza, si sono osservate un numero maggiore di complicanze (perdita permanente della vista: casi di endoftalmite associata a bleb-leaks, di emorragia coroideale, di grave maculopatia ipotonica) nel gruppo dei pazienti trattati con mitomicina C rispetto a quello dei trattati con 5-FU a 12 mesi dall'intervento, sebbene la differenza fra i 2 gruppi non sia statisticamente significativa.³ Gli studi effettuati non sono comunque abbastanza numerosi per rilevare piccole differenze fra i 2 gruppi.

In uno **studio osservazionale** condotto su 525 pazienti,⁴ nei pazienti che hanno ricevuto mitomicina C si verificato un aumento statisticamente significativo di tarda comparsa di bleb-leaks rispetto ai pazienti trattati con 5-FU o nessun trattamento antifibrotico (incidenza rispettivamente di 3,7% nel gruppo di mitomicina C, 1,4% nel gruppo di 5-FU e 2,6% nel gruppo senza antifibrotici).

Sono stati inoltre reperiti due **studi retrospettivi a lungo termine**^{5,6} che valutano le complicazioni a seguito di trabeculectomia con mitomicina C e che confermano l'effetto del farmaco sulla riduzione della pressione intra-oculare per un lungo periodo dopo l'intervento chirurgico.

Uno dei due studi inoltre dimostra che la riduzione di pressione intra-oculare era associata ad un alta incidenza di ipotono (circa 42% dei pazienti dopo circa 26 mesi dall'intervento) e maculopatia da ipotono (circa 9% dei pazienti a circa 33,7 mesi dall'intervento).⁵

Poiché la mitomicina C non presenta l'indicazione terapeutica come antifibrotico nella chirurgia del glaucoma e le evidenze disponibili sull'efficacia sono poco numerose e non conclusive sul profilo rischio-beneficio del farmaco, la CTP NON APPROVA il suo impiego come antifibrotico nella chirurgia del glaucoma.

Bibliografia

1. Wilkins M, et al: Intra-operative Mitomycin C for glaucoma surgery. The Cochrane Library, Issue 4, 2005.

2. Singh K, et al. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2000; 107:2305-9.
3. WuDunn D, et al. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil versus mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:521-8.
4. Greenfield DS, et al. Late-onset bleb-leaks after glaucoma filtering surgery. *Arch Ophthalmol* 1998;116:443-7.
5. Bindlish R, et al. Efficacy and safety of mitomycin-C in primary trabeculectomy. Five-year follow-up. *Ophthalmology* 2002;109:1336-42.
6. Beckers HJM, et al. Five-year results of trabeculectomy with mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241:106-110.

4. **Buprenorfina transdermica** (TRANSTEC[®], 3 cerotti transdermici da 20 mg 35 mcg/h, da 30 mg 52,5 mcg/h, da 40 mg 70 mcg/h). Richiesta della Dr.ssa M. Rocco, Centro terapia antalgica e cure palliative, Osp. Castelfranco, ASL Modena.

La richiesta di inserimento è stata discussa durante la riunione del 30/08/2005 e si era deciso di sospendere il parere in attesa delle motivazioni alla base dell'inserimento da parte della CRF e della pubblicazione della scheda per il corretto utilizzo.

Dal verbale del 30/08/2005:

“TRANSTEC[®] è indicato nel trattamento del dolore oncologico di intensità da moderata a severa e del dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi. TRANSTEC[®] non è indicato nel trattamento del dolore acuto. E' disponibile in diversi dosaggi (3 cerotti transdermici da 20 mg 35 mcg/h, 5 cerotti transdermici da 20 mg 35 mcg/h, 3 cerotti transdermici da 30 mg 52,5 mcg/h, 5 cerotti transdermici da 30 mg 52,5 mcg/h, 3 cerotti transdermici da 40 mg 70 mcg/h, 5 cerotti transdermici da 40 mg 70 mcg/h). La richiesta di inserimento di buprenorfina transdermica era già stata esaminata nel novembre 2003 e come la CTP avesse deciso di soprassedere.

La buprenorfina ha caratteristiche farmacodinamiche discutibili.

Alcuni lavori scientifici pubblicati nel 2004 e nel 2005 hanno evidenziato come nei dosaggi utilizzati la buprenorfina eserciti un pieno agonismo sui recettori μ e presenti alcuni vantaggi per mancata immunosoppressione ed effetti collaterali discutibili. Durante la seduta del 6 luglio us, la Commissione Terapeutica Regionale (CTR) ha deciso di dare parere favorevole all'inserimento per l'utilizzo nel dolore cronico non oncologico ma le motivazioni a supporto della decisione non sono state ancora pubblicate. Inoltre il Dr. D'Alessandro sta predisponendo per la CTR una scheda per il corretto utilizzo del farmaco. La CTP decide di rimandare la discussione alla prossima riunione (28 settembre 2005) in attesa delle motivazioni della CTR e della scheda regionale per il corretto utilizzo del farmaco.”

Poiché al 1 febbraio 2006 la scheda regionale non è ancora stata approvata e pubblicata la decisione della CTP in merito all'inserimento in PTO della buprenorfina transdermica rimane ancora in sospeso.

C. VARIE ED EVENTUALI

1. Approvazione della bozza della lettera da inviare alla Commissione Regionale sul Farmaco in materia di farmaci oncologici innovativi.
2. Accreditamento ECM riunioni della CTP. E' stata avviata la procedura per richiedere l'accreditamento ECM delle riunioni della CTP.

La riunione termina alle ore 16:15. Si inviano cordiali saluti.

Prof. Nicola Carulli - Presidente
Commissione Terapeutica Provinciale

Dr.ssa Susanna Maltoni - Segreteria Scientifica
Commissione Terapeutica Provinciale