

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

Modena, 10/02/2009

Alla c.a. Componenti della Commissione Provinciale del farmaco di Modena  
Loro Sedi

**OGGETTO: Verbale della riunione del 27 gennaio 2009 della Commissione Provinciale di Modena.**

Presenti: C. Andreoli, M. Bondi, N. Carulli, G. Cioni, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, L. Iughetti, E. Longinotti, G. Longo, A. M. Marata, M. Marazzi, G. Pinelli, L. Richeldi, R. Rossi, S. Santachiara, A. Tassi

Assenti giustificati: N. Borelli, R. Esposito, M. Grandi, G. Luppi, S. Maltoni, T. Pesì, S. Ricci

Assenti: G. Benedetto, N. Magrini, P. Nichelli, M. Pantaleoni

La riunione si è tenuta presso l'Aula Coppo dell'Ospedale di Baggiovara a partire dalle 15:15 con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 4 novembre 2008.

**II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO**

1. **Tossina botulinica** (BOTOX<sup>®</sup>) richiesta di uso off-label – **no PTR (per uso off-label)** – Dott. P. Vacondio, Cure Palliative, ASL (pag 2)
2. **Tramadolo + paracetamolo** (KOLIBRI<sup>®</sup>) – **no PTR** – F. Frignani, AO Policlinico Modena (pag 2)
3. **Idromorfone cloridrato** (JURNISTA<sup>®</sup>) – **no PTR** – OncoEmatologia, AOsp Modena (pag 5)
4. **Argatroban** (NOVASTAN<sup>®</sup>) - **no PTR** – M. Marietta, Ematologia ed Oncologia, AO Policlinico Modena (pag 7)
5. **Midodrina** (GUTRON<sup>®</sup>) – richiesta uso off-label – **no PTR** – Dott. C. Gollini, Medicina, Osp. Sassuolo, ASL (pag 8)
6. **Povidone-iodio** (OFTASTERIL<sup>®</sup>) – **PTR** – Prof. Cavallini, Oculistica, AO Modena (pag 9)

**FARMACI PER I QUALI LA DECISIONE DELLA CPF ERA STATA SOSPESA IN ATTESA DELLA VALUTAZIONE DELLA CRF**

2. **Levonorgestrel sistema intrauterino** (MIRENA<sup>®</sup>) per il trattamento della menorragia (pag. 9).
3. **ASA + dipiridamolo** (Aggrenox<sup>®</sup>) per la prevenzione secondaria dell'ictus (pag. 9).

La CRF sta esaminando le seguenti richieste ed invita a non anticipare decisioni su

- ✓ **Beclometasone dipropionato+formoterolo fumarato** – **NUOVO INSERIMENTO** – Pneumologia, AOsp Modena e Ospedale di Sassuolo, Azienda USL di Modena
- ✓ **Buprenorfina+Naloxone** – Farmacologia e Tossicologia, AOsp Modena - **NUOVO INSERIMENTO**

E' giunta comunicazione ufficiosa che la CRF prossimamente si occuperà dei seguenti argomenti:

- ✓ **Adalimumab** – **NUOVA INDICAZIONE** – Dermatologia, AOsp Modena
- ✓ **Bosentan** – **NUOVA INDICAZIONE** – Reumatologia, AOsp Modena
- ✓ **Dexrazoxano** – **NUOVO INSERIMENTO**, AOsp Modena
- ✓ **Fondaparinux** – **NUOVA INDICAZIONE** – Cardiologia, Ospedale di Carpi e Ospedale di Sassuolo, Azienda USL di Modena
- ✓ **Ibuprofene ev**– Neonatologia, AOsp Modena

**III. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI (pag 9)**

**IV. VARIE ED EVENTUALI (pag 10)**

- ✓ CRF: nuovo modello di PT per la prescrizione di farmaci della nota 74 messo a punto dal coordinamento regionale delle Segreterie Scientifiche

1 di 12

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

- ✓ CRF: documento sul trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e scheda di prescrizione
- ✓ programmazione attività di monitoraggio sui consumi farmaceutici dell'anno 2008
- ✓ relazione attività anno 2008
- ✓ richieste di inserimento in sospenso dal 2008
- ✓ proposta di calendario per le riunioni del 2009

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

**I. APPROVAZIONE DEL VERBALE** della riunione del 4 novembre us.

Il verbale è stato approvato all'unanimità.

**II. RICHIESTE INSERIMENTO IN PRONTUARIO:** di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

**1. Tossina botulinica** uso off-label – **no PTR** per questa indicazione. **Argomento rinviato alla prossima riunione**

A causa dell'assenza del prof. Nichelli che avrebbe dovuto relazionare sull'argomento, la discussione è stata rimandata alla prossima riunione.

**2. Tramadolo + paracetamolo** – **no PTR** – **Parere NON FAVOREVOLE ad inviare la richiesta di inserimento in PTR**

Richiesto da F. Frignani, AO Policlinico Modena (Prot. 87589/PG del 13/11/08)

**Indicazione proposta:** Dolore acuto e **cronico** lieve-moderato. Dosaggio iniziale 2 cp/ die; possono essere somministrate fino a 8 cp /die

**Motivazioni alla base della richiesta:** *“Controllo del dolore con approccio multimodale:*

*- il paracetamolo ha un'attività analgesica e antipiretica, mentre è privo di attività antinfiammatoria. L'assenza di un'azione periferica sulle prostaglandine rende la molecola meglio tollerata rispetto ai FANS, di cui quindi non condivide gli effetti collaterali.*

*- Il tramadolo è un analgesico centrale che esplica la propria attività antalgica attraverso un duplice meccanismo d'azione con inibizione della trasmissione e della percezione del dolore. Questa duplice attività, oppioide e non oppioide, può spiegare la sua efficacia in alcuni tipi di dolore poco responsivi agli oppiacei come il dolore neuropatico.*

*I rispettivi meccanismi d'azione sono quindi complementari, presupposto imprescindibile per un'analgesia multimodale.”*

**Note della Segreteria Scientifica:**

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** KOLIBRI<sup>®</sup> o PATROL<sup>®</sup> 37,5 mg + 325 mg 20 cpr riv con film
- **Indicazioni terapeutiche registrate:** trattamento sintomatico del dolore acuto da lieve a moderato
- **Posologia:** [...] Il dosaggio iniziale raccomandato è di 2 compresse. Se necessario, possono essere somministrate ulteriori dosi fino a 8 compresse al giorno (equivalenti a 300 mg di tramadolo e 2600 mg di paracetamolo). L'intervallo fra le somministrazioni non deve essere inferiore a 6 ore. [...] Non autorizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni.
- Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio: mutuo riconoscimento, prima commercializzazione in Italia: 25/07/2008 (in Francia: maggio 2003).
- **non è presente in PTR.**
- **Classe di rimborsabilità:** C
- **Costo:** KOLIBRI<sup>®</sup> 37,5 mg + 325 mg 20 cpr riv con film 9,85€ (prezzo Codifa agg. 21/1/2009)
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo		Specialità		Indicazioni terapeutiche approvate
N02AX02	Tramadolo	im ev	Contramal 100 mgfl	A	Stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pure in dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici
		os	Contramal 100 mg/ml 10 ml gtt	A	
			Contramal SR 100 mg cpr	A	
N02BA01	Acetilsalicilato di lisina	im ev	Flectadol 1 g fl	A	Trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in corso di: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico;</li> <li>✓ affezioni neoplastiche;</li> <li>✓ sindromi dolorose post-traumatiche;</li> <li>✓ sindromi dolorose post-operatorie</li> </ul>
	Acido acetilsalicilico	os	Aspirina ad 0,5 g cpr	C	Terapia sintomatica degli stati febbrili e delle sindromi influenzali e da raffreddamento. Trattamento sintomatico di mal di testa e di denti, nevralgie, dolori mestruali, dolori reumatici e muscolari.
N02BE01	Paracetamolo	os	Tachipirina 500 mg cpr	C	Trattamento sintomatico delle affezioni dolorose di ogni genere (ad esempio, mal di testa, mal di denti, torcicollo, dolori articolari e lombosacrali, dolori mestruali, piccoli interventi chirurgici).
			Tachipirina 125 mg microsupp	C	
		rett	Tachipirina 250 mg supp	C	
			Tachipirina 500 mg supp	C	

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

		os	Acetamol 2,5% 100 ml scir	C	Trattamento sintomatico della febbre e del dolore lieve o moderato.
			Tachipirina gtt 10% 30 ml	C	Trattamento sintomatico delle affezioni dolorose di ogni genere (ad esempio, mal di testa, mal di denti, torcicollo, dolori articolari e lombosacrali, dolori mestruali, piccoli interventi chirurgici).
		ev	Perfalgan 10 mg/ml 100 ml fl	C	Perfalgan è indicato per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dal punto di vista clinico dall'urgente necessità di trattare il dolore o l'ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare.
N02BE51	Codeina/Paracetamolo	rett	Lonarid bb 200/5 mg supp	C	Nevralgie, mialgie ed artralgie; mal di denti e dolori consecutivi ad estrazioni dentarie; cefalee di ogni tipo; otalgie; dismenorrea; dolori post-operatori e post-traumatici; stati dolorosi dei bambini e lattanti
		os	Tachidol ad buste eff	C	Trattamento sintomatico delle affezioni dolorose acute e croniche anche accompagnate da ipertensione (ad es. dolore odontostomatologico, osteo-articolare, postoperatorio e ginecologico).
		os	Tachidol bb 120 ml scir	C	

N02AX52	Paracetamolo + tramadolo	os	Kolibri 20 cpr riv 325/37,5	C	trattamento sintomatico del dolore <b>acuto</b> da lieve a moderato
---------	--------------------------	----	-----------------------------	---	---

**Proprietà farmacologiche e farmacocinetiche<sup>1</sup>**

Si tratta di una associazione a dose fissa tra tramadolo (37,5 mg) e paracetamolo (325 mg). Il tramadolo è un analgesico oppioide debole, con affinità più elevata per i recettori mu, dotato di azioni adrenergica e serotoninergica (blocco del reuptake della noradrenalina e aumento del rilascio di serotonina) che contribuiscono all'effetto antalgico. Il paracetamolo è un derivato del para-aminofenolo con attività analgesica e antipiretica, privo di attività antinfiammatoria. Sotto il profilo farmacocinetico, il tramadolo ha un assorbimento più lento (ed una emivita più lunga) rispetto al paracetamolo. Dopo una singola somministrazione orale dell'associazione, i picchi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti dopo 1,8 ore con tramadolo e 0,9 ore con paracetamolo e l'emivita di eliminazione risulta di circa 5 ore contro 2,5 ore. Entrambi i farmaci vengono metabolizzati a livello epatico ed eliminati prevalentemente per via renale. In un modello sperimentale di dolore umano, l'associazione tramadolo/paracetamolo ha dimostrato un effetto analgesico additivo rispetto alle singole somministrazioni dei due componenti.<sup>2</sup>

**Evidenze disponibili**

Verranno presi in esame solo i dati disponibili per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato (indicazione autorizzata).

Una ricerca effettuata sulla banca dati PubMed il 20/1/2009 ha individuato 9 RCT che hanno valutato l'impiego dell'associazione tramadolo+paracetamolo verso altri trattamenti (prevalentemente le associazioni codeina+paracetamolo o idrocodone+paracetamolo) e/o placebo nel trattamento farmacologico del dolore acuto di varia eziologia.

La maggior parte degli studi sono stati condotti in pazienti sottoposti a chirurgia (prevalentemente orale).

**Trattamento del dolore acuto post-chirurgico**

Chirurgia ortopedica e/o addominale: sono stati pubblicati 2 studi<sup>3,4</sup> la cui casistica tuttavia si sovrappone parzialmente e che hanno confrontato l'associazione tramadolo (37,5 mg) + paracetamolo (325 mg) (mediamente 4 compresse/die per 6 giorni) verso codeina (30 mg) + paracetamolo (300 mg) (mediamente 4,3 compresse/die per 6 giorni). Non è stata evidenziata nessuna maggiore efficacia dell'associazione tramadolo+paracetamolo rispetto al trattamento di confronto (codeina+paracetamolo).

Neurochirurgia: è stato pubblicato un unico studio<sup>5</sup> che ha confrontato la somministrazione (un'ora prima della fine dell'intervento) di paracetamolo (30 mg/kg ev) + tramadolo (1,5 mg/kg ev) verso tramadolo da solo (30 mg/kg ev) o tramadolo (30 mg/ev) + nalbufina (0,15 mg/kg ev) in 64 pazienti sottoposti a craniotomia. Lo studio ha evidenziato come entrambi i trattamenti di associazione fossero più efficaci del solo paracetamolo ma anche come per raggiungere il medesimo punteggio VAS fosse necessaria una dose maggiore di tramadolo rispetto a nalbufina.

Chirurgia orale: sono stati pubblicati 3 studi che hanno confrontato l'associazione tramadolo (37,5 mg) + paracetamolo (325 mg) verso idrocodone (10 mg) + paracetamolo 650 mg o placebo,<sup>6</sup> verso codeina (20 mg) + paracetamolo (500 mg) + ibuprofene (400 mg)<sup>7</sup> e verso tramadolo da solo (100 mg) o placebo<sup>8</sup> complessivamente in poco più di 730 pazienti sottoposti a chirurgia orale (prevalentemente estrazioni dentarie). L'associazione tramadolo + paracetamolo si è dimostrata più efficace del placebo<sup>6,8</sup> e del tramadolo da solo<sup>8</sup> ma ugualmente efficace rispetto agli altri trattamenti.<sup>6,7</sup>

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

**Altri impieghi:** uno studio<sup>9</sup> ha valutato l'uso dell'associazione tramadolo + paracetamolo (37,5/325 mg) in 603 pazienti con dolore muscolo-scheletrico da slogatura di caviglia confrontandola con placebo o idrocodone + paracetamolo (7,5 mg/650 mg). Entrambi i trattamenti attivi si sono dimostrati più efficaci nel ridurre il dolore nei 5 giorni dello studio ma non è stata evidenziata alcuna differenza di efficacia tra loro.

Lo studio di Silberstein et al<sup>10</sup> ha invece confrontato l'associazione di tramadolo + paracetamolo (37,5/325 mg) verso placebo nel trattamento del dolore acuto in 305 pazienti affetti da emicrania. L'associazione si è dimostrata più efficace del placebo.

Lo studio di Rosenthal et al.<sup>10</sup> ha invece confrontato l'associazione paracetamolo + tramadolo verso placebo somministrati per 10 giorni come terapia aggiuntiva al trattamento con Coxib o FANSin 113 pazienti anziani con riacutizzazione artrosica. Tutti i pazienti ammessi avevano un dolore medio-grave con una VAS basale di  $73,1 \pm 12,35$  mm (media  $\pm$  DS). L'associazione tramadolo+paracetamolo (dose media 4,5 compresse/die) si è dimostrata significativamente più efficace rispetto al placebo.

Sulla base di quanto sopra esposto, la CPF ha fatto le seguenti considerazioni:

- l'indicazione terapeutica dell'associazione tramadolo + paracetamolo è il "trattamento sintomatico del dolore acuto da lieve a moderato"
- gli studi al momento disponibili per il trattamento del dolore acuto hanno evidenziato come l'associazione sia più efficace verso placebo ma non più efficace dei altri trattamenti attivi (prevalentemente idrocodone o codeina + paracetamolo)
- gli studi al momento disponibili hanno valutato l'impiego in pazienti per la maggior parte sottoposti ad estrazioni dentarie (casistica poco frequente in ambito ospedaliero)
- in PTP sono già presenti principi attivi (tra cui anche paracetamolo e tramadolo) e associazioni (paracetamolo + codeina) per il trattamento del dolore acuto
- l'associazione non è presente in PTR

ed esprime **parere NON favorevole** all'inviare alla CRF una richiesta di inserimento in PTR.

#### Bibliografia

1. Tramadolo+Paracetamolo, Informazioni sui farmaci, agosto 2008
2. Filitz J et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain 2008; 136:262-70.
3. Bourne MH et al. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain Am J Orthop. 2005;34:592-7.
4. Smith AB, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg. 2004;187:521-7.
5. Verchère E et al. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol. 2002;14:96-101.
6. Fricke JR Jr et al. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. Clin Ther. 2002;24:953-68.
7. Jung YS, et al. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. Clin Ther. 2004;26:1037-45.
8. Fricke JR Jr et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. Pain. 2004;109:250-7.
9. Hewitt DJ, et al. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Emerg Med. 2007;49:468-80
10. Silberstein SD et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. Headache. 2005;45:1317-27.
11. Rosenthal NR et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. J Am Geriatr Soc. 2004;52(3):374-80.

### 3. **Idromorfone cloridrato**– **NO PTR** – **Parere FAVOREVOLE ad inviare la richiesta di inserimento in PTR**

Inserimento richiesto da

- Prof. L. Piccinini, Hospice, Oncologia ed Ematologia, AO di Modena (PG31062 del 16/04/2008)
- Prof. G. Torelli, Ematologia, Oncologia ed Ematologia, AO di Modena (PG 93599 del 3/12/2008)

#### Indicazione proposta:

Prof. Piccinini: *"Dolore persistente ad eziogenesi da Cancro e Non-da Cancro"*

Pof. Torelli: *"trattamento del dolore cronico severo"*

#### Motivazioni alla base della richiesta:

**Prof. Piccinini:** "Sebbene la morfina rappresenti il "gold standard" per il trattamento del dolore severo, vi sono pazienti per i quali non viene raggiunto un livello di analgesia adeguato, o che presentano segni di tossicità da morfina non tollerabili. Per questi pazienti vengono raccomandate alternative tra cui l'idromorfone. [...]. Introdurre nuove opzioni terapeutiche risponde ad una chiara esigenza clinica del

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

trattamento del dolore acuto e cronico. Jurnista, essendo il primo prodotto a base di Idromorfone cloridrato presente in Italia, offre la possibilità di avere a disposizione una molecola in piu' per una ottimale rotazione degli oppiacei offrendo nel contempo la possibilità di superare i problemi dovuti alla breve durata d'azione degli altri oppiacei somministrati per via orale ed una diminuzione dell'effetto picco-valle se confrontato con le molecole e formulazioni a somministrazione plurima giornaliera. [...] L'uso dell'idromorfone è raccomandato dalle linee guida della EAPC [...] Inoltre l'inserimento dell'idromorfone nel P.T.O. è importante anche per dare continuità terapeutica agli eventuali pazienti che verranno ospedalizzati, già in terapia con Jurnista."

**Pof. Torelli:** "provata efficacia e tollerabilità dell'idromorfone (Sahrill et al, Support Care Cancer 2001; 9:84-96) unita ai vantaggi della forma farmaceutica oros push-pull".

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** JURNISTA® 14 cpr a rilascio prolungato da 8, 16, 32 mg
- **Indicazioni terapeutiche registrate:** trattamento del dolore severo
- in scheda tecnica viene riportato di **non utilizzare Jurnista nel trattamento del dolore acuto.**
- **Posologia:** [...] Nei pazienti non in terapia con oppiacei, la dose iniziale è di 8 mg ogni 24 ore, da aumentare in funzione della risposta analgesica. Nei pazienti in terapia con analgesici oppiacei, la dose iniziale deve basarsi sul precedente dosaggio giornaliero di oppiacei, adottando dosi equianalgesiche standard.
- **Procedura di autorizzazione** all'immissione in Commercio: mutuo riconoscimento (RMS: Austria, prima commercializzazione in Italia: 23/7/2007.
- non è presente in PTR.
- **Classe di rimborsabilità:** A, erogabile SSN su ricettario ministeriale a ricalco per la terapia del dolore neoplastico e degenerativo.
- **Costo** al pubblico:
  - 14 cpr da 8 mg: 31,28 €
  - 14 cpr da 16 mg: 53,17 €
  - 14 cpr da 32 mg: 90,51 €

Considerando un rapporto di equianalgesia di 1 a 7,5 con la morfina e 1 a 2 con l'ossicodone orale, il costo settimanale di un trattamento con idromorfone (8 mg) è di 15,64 euro contro 8,07 euro con morfina orale a rilascio modificato (MS Contin 30 mg per 2/die) e 8,23 con ossicodone (Oxycontin, 10 mg per 2/die).

- Si segnala che negli USA, una formulazione a rilascio controllato di idromorfone, commercializzata nel 2005 con il nome di Palladone, è stata ritirata dal commercio dopo uno studio cinetico che ha dimostrato un'azione di rilascio immediato in seguito di somministrazione con alcool. La ditta produttrice ha tuttavia specificato che la forma farmaceutica in questione, a rilascio bifasico, non ha nulla a che vedere con la formulazione commercializzata in Italia (che si basa sul sistema OROS, di push-pull), che non presenta alcun effetto di dose-dumping a seguito dell'assunzione di alcool.
- **Avvertenze speciali:** la compressa di idromorfone OROS deve essere assunta intera con un bicchiere d'acqua, ogni giorno circa alla stessa ora, senza masticarla, dividerla o frantumarla.
- In PTP sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

N02AA01	Morfina cloridrato	im ev	Morfina cloridrato 10 mg fl	A
N02AA01	Morfina solfato	os	MS Contin 10 mg cpr	A
N02AA01	Morfina solfato	os	MS Contin 30 mg cpr	A
N02AA01	Morfina solfato	os	Oramorph 10 mg/5 ml cont	A
N02AA05	Ossicodone cloridrato	os	Oxycontin 10 mg cpr RP	A
N02AA05	Ossicodone cloridrato	os	Oxycontin 20 mg cpr RP	A
N02AB02	Petidina cloridrato	im ev	Petidina cloridrato 100 mg fl	C
N02AB03	Fentanil	td	Durogesic 25 mcg/ora cer	A
N02AB03	Fentanil	td	Durogesic 50 mcg/ora cer	A
N02AB03	Fentanil	td	Durogesic 75 mcg/ora cer	A
N02AB03	Fentanil	td	Durogesic 100 mcg/ora cer	A
N02AD01	Pentazocina lattato	im ev	Talwin 30 mg fl	A
N02AE01	Buprenorfina	td	Transtec 35 mcg/h cer	A
N02AE01	Buprenorfina	td	Transtec 52,5 mcg/h cer	A
N02AE01	Buprenorfina	td	Transtec 70 mcg/h cer	A
N02AE01	Buprenorfina cloridrato	os	Temgesic 0,2 mg cpr	A
N02AE01	Buprenorfina cloridrato	im ev	Temgesic 0,3 mg/ml fl	A
N02AX02	Tramadol	im ev	Contramal 100 mgfl	A
N02AX02	Tramadol	os	Contramal 100 mg/ml 10 ml gtt	A
N02AX02	Tramadol	os	Contramal SR 100 mg cpr	A

### Proprietà farmacologiche e farmacocinetiche<sup>1,2</sup>

L'idromorfone è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori  $\mu$ , dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina e una potenza 5 (da 3 a 7,5) volte superiore; per questo motivo la dose più bassa disponibile (8 mg) è consigliabile in pazienti che nelle 24 ore assumono per os almeno 40 mg di morfina o almeno 20 di ossicodone.

Somministrato per via orale, l'idromorfone viene assorbito rapidamente ma ha una biodisponibilità di circa il 50%. Presenta un elevato volume di distribuzione tissutale e attraversa la placenta. L'emivita del farmaco somministrato come compresse a rilascio modificato è di circa 16 ore. L'idromorfone viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato con le urine: nei pazienti con clearance della creatinina di 40-60 ml/min, i livelli ematici di idromorfone risultano 2 volte più elevati rispetto alla norma, anche se l'emivita di eliminazione rimane invariata mentre nei pazienti con insufficienza renale grave, l'emivita viene triplicata ed è quindi necessario prevedere un maggiore intervallo tra le dosi.

In due studi randomizzati, cross-over, in doppio cieco, condotti in pazienti con dolore moderato-grave, la preparazione orale a lento rilascio di idromorfone (quella disponibile in Italia, che si basa sulla tecnologia push-pull), somministrata una volta al giorno, ha prodotto un effetto analgesico comparabile a quello prodotto dalla formulazione a cessione immediata, somministrata 4 volte al giorno.

### Efficacia clinica

L'analisi delle evidenze si è focalizzata sugli studi che hanno valutato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico in quanto, come da scheda tecnica, idromorfone non deve essere impiegato nel trattamento del dolore acuto.

L'efficacia di idromorfone sia nel dolore acuto che cronico è stata valutata da una **revisione sistematica** Cochrane (l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è del novembre 2006).<sup>3</sup>

La revisione ha incluso 48 studi per un totale di 3510 pazienti di cui 12 (989 pazienti) hanno valutato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico mentre 36 (2521 pazienti) nel dolore acuto.

Nei 12 studi condotti su pazienti affetti da dolore cronico, prevalentemente di origine oncologica, hanno confrontato l'idromorfone verso altri analgesici (morfina im in uno studio, morfina orale a rilascio prolungato in 2 studi, ossicodone per os a rilascio controllato in uno studio) ed hanno confrontato diversi dosaggi di idromorfone tra loro (7 studi).

Gli studi sono tutti di piccole dimensioni (da 8 a 217 pazienti arruolati) e non hanno evidenziato sostanziali vantaggi dell'idromorfone rispetto ai trattamenti di controllo nei confronti degli esiti valutati. In particolare, in uno studio di piccole dimensioni non pubblicato (49 pazienti con dolore da cancro), i pazienti trattati con idromorfone avevano punteggi per il dolore peggiori della morfina orale, sono dovuti ricorrere più frequentemente a dosi di salvataggio ed hanno abbandonato con maggiore frequenza lo studio a causa o di analgesia inadeguata o di effetti avversi non tollerati (diarrea).

E' da sottolineare come nessuno degli studi inclusi nella revisione ha impiegato idromorfone nella formulazione a rilascio controllato once a day attualmente disponibile in Italia.

Gli autori della revisione concludono che le limitate evidenze disponibili da RCT non dimostrano in modo definitivo la superiorità clinica di idromorfone rispetto agli altri oppioidi forti e che al momento la morfina continua a rimanere il trattamento di riferimento per il dolore oncologico moderato-severo.

Una ricerca bibliografica per reperire gli RCT su idromorfone pubblicati successivamente alla revisione sistematica Cochrane ha individuato ulteriori **RCT** di cui solo 2 hanno studiato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico (1 nel dolore oncologico e 1 in quello osteoarticolare) e che hanno arruolato più di 100 pazienti.

Lo studio su pazienti con dolore oncologico è uno studio clinico multicentrico (37 centri),<sup>4</sup> randomizzato, doppio cieco, double-dummy, gruppi paralleli e con controllo attivo della durata di 24 giorni. Lo studio è articolato in una prima fase di titolazione della durata di 2-9 gg, in cui i pazienti assegnati a ciascun gruppo ricevono rispettivamente idromorfone e morfina ogni 6 ore. La fase successiva, della durata di 10-15 gg, prevedeva la somministrazione di idromorfone OROS push-pull in un gruppo e di morfina a rilascio controllato nell'altro. Sono stati arruolati 200 pazienti, di cui 163 (81.5%) hanno completato la prima fase e 133 (66.5%) la seconda fase. L'efficacia è stata valutata primariamente con il questionario Brief Pain Inventory (BPI). L'analisi statistica dei dati, condotta sulla popolazione intention-to-treat, relativa al peggior dolore riportato dai pazienti (end-point primario) valutato con il questionario BPI, ha dimostrato punteggi significativamente più bassi per idromorfone OROS push-pull rispetto a morfina a rilascio controllato. Il profilo generale di sicurezza dei due farmaci si è invece mostrato simile, in linea con quello tipico degli analgesici oppioidi.

Nello studio sul trattamento del dolore cronico di origine non oncologica,<sup>5</sup> 138 pazienti con dolore da moderato a grave nonostante terapia con FANS e per lo più a carico del ginocchio, sono stati randomizzati

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

ad idromorfone sistema OROS (dose iniziale di 8 mg/die) o a ossicodone a rilascio prolungato (dose iniziale: 10 mgx2/die). Dopo 28 giorni, una dose media giornaliera di circa 16 mg/die di idromorfone si è dimostrata non-inferiore a 12x2 mg/die di ossicodone a cessione protratta nei diversi parametri di efficacia adottati (registrazione giornaliera del dolore da parte del paziente, valutazione clinica su scale validate da parte degli sperimentatori).

A dosi equianalgesciche, il profilo degli effetti indesiderati dell'idromorfone è del tutto sovrapponibile a quello della morfina e degli altri oppiacei. Negli studi di confronto, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea e vomito, stitichezza, sonnolenza e vertigini.

Sulla base delle informazioni e delle evidenze sopra esposte la CPF ritiene che idromorfone possa costituire una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti affetti da dolore cronico di tipo severo in cui il trattamento con altri oppioidi maggiori si sia dimostrato inefficace o non tollerato tanto da impedire una buona compliance.

Pertanto la CPF decide di inoltrare richiesta di inserimento in PTR di idromorfone specificando tuttavia che

- idromorfone dovrà essere richiesto con RMP
- nella RMP il clinico dovrà dichiarare che il paziente ha già assunto **almeno** 40 mg/die di morfina o almeno 20 mg/die di ossicodone senza raggiungere un buon controllo del dolore e/o sperimentando effetti collaterali intollerabili.

#### Bibliografia

1. Idromorfone, Informazioni sui farmaci, dicembre 2007
2. pacchetto dicembre 2008
3. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447.
4. Hanna M et al. "A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain" BMC Palliative Care 2008, 7:17
5. Hale M et al. Efficacy and tolerability of once-daily oros hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007; 29:874-88.

#### 4. Argatroban - **no PTR** - **Parere FAVOREVOLE ad inviare la richiesta di inserimento in PTR**

Richiesta inviata da M. Marietta, Ematologia ed Oncologia, AO Policlinici di Modena (PG 97676 de 22/12/2008) con la seguente motivazione:

*"La HIT è una complicazione relativamente rara, ma potenzialmente grave, della sempre più diffusa terapia eparinica, che obbliga alla sospensione del trattamento ed alla sua sostituzione con altri antitrombotici con meccanismi d'azione differenti. L'argatroban offre diversi aspetti favorevoli, quali l'emivita breve, la rapidità d'azione, l'eliminazione per via epatica ed il legame reversibile alla trombina. Il farmaco è attivo sulla trombina libera e legata al trombo, ed ha una relazione dose-risposta prevedibile. Ulteriori vantaggi sono il basso potenziale d'interazioni farmacologiche e l'assenza di cross-reattività con anticorpi indotti da eparina. [...] L'eventuale inserimento di Novastan nel PTO è da considerarsi **complementare al Refludan**, già presente. E' infatti di fondamentale importanza poter disporre anche di quest'ultimo farmaco nei pochi casi in cui la presenza di una insufficienza epatica precluda l'uso di Novastan".*

#### Note della segreteria Scientifica

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** NOVASTAN® 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcino da 2,5 ml
- **Indicazioni terapeutiche registrate:** anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale.
- La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia.
- **Posologia:** circa 2 microg/kg/min ovvero, per un paziente adulto di circa 70 kg, poco più di 200 mg/die. La confezione in commercio contiene 250 mg
- Procedura di **autorizzazione all'immissione in Commercio:** mutuo riconoscimento (RMS: Germania), prima commercializzazione in Italia: 9/6/2008.
- non è presente in PTR
- **Classe di rimborsabilità:** H
- **In PTP non è presente nessun farmaco per questa indicazione:** l'unico farmaco in commercio con l'indicazione registrata per il trattamento della HIT di tipo II è la lepirudina (Refludan) che viene

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

richiesta con RMP. Nel 2008 sono stati richiesti alla Farmacia del Policlinico 44 flaconi (per il trattamento di 3-4 pazienti) mentre non risulta consumo di lepirudina nell'ASL di Modena.

#### - Costi al pubblico:

**argatroban** (Novastan 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcino da 2,5 ml):

357,49€ (ogni flacone contiene 250 mg)

posologia giornaliera (per un paziente di 80 kg): 2microg/kg/min = 230400 microg/die = 230,4 mg/die = circa 1 flacone da 250 mg/die

costo giornaliero = 357,49€ (costo al pubblico)

la durata media della terapia riportata negli studi è di 6 giorni (costo complessivo: 2145 €)

**lepirudina** (Refludan 50 mg polvere per soluz. iniett. o infusione 10 flaconcini): 662,41€

posologia giornaliera (per un paziente di 80 kg)

bolo ev iniziale di 0,4 mg/kg = 0,4x80 = 32 mg

successivamente, infusione ev continua alla dose di 0,15mg/kg/ora = 288 mg/die

la durata del trattamento varia da 2 a 10 giorni

costo per il primo giorno: 288+32 = 320 mg/50 mg circa 7 flaconcini = circa 463 € (costo al pubblico)

costo a partire dal secondo giorno: 288/50 = 6 flaconcini = circa 397€ (costo al pubblico)

#### Evidenze disponibili

Non sono disponibili RCT e gli unici dati di efficacia si riferiscono a confronti con controlli storici (non è stato pubblicato nessun confronto con lepirudina).

Sono presenti 2 studi (ARG-911<sup>1</sup> e ARG-915<sup>2</sup>) condotti complessivamente su 568 pazienti adulti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) e (trombocitopenia indotta da eparina e sindrome trombotica (heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis sindrome, HITTS) effettuati negli Stati Uniti i cui risultati hanno portato all'immissione in commercio del farmaco anche in Europa.

1. ARG-911<sup>1</sup>: un lavoro in aperto disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di argatroban in pazienti con HIT di tipo II comparato con controlli storici

2. ARG-915<sup>2</sup>: un lavoro di follow-up, per valutare l'efficacia e la sicurezza di argatroban in pazienti con HIT di tipo II comparato con controlli storici

I risultati di ARG-911 ed ARG-915 sono stati inclusi nella Procedura di Mutuo Riconoscimento Europea (MRP). Lo studio ARG-915X ha offerto i dati di sicurezza supplementari per procedura.

In ARG-911, oltre il 75% dei pazienti raggiunse un'adeguata anticoagulazione con argatroban entro 3-5 ore.

In entrambi gli studi, il trattamento con argatroban si è associato con una significativa riduzione nell'incidenza dell'endpoint primario composto (tutte le cause morte, amputazione e nuova trombosi). Nel gruppo HIT e nei gruppi HIT e HITTS combinati questa riduzione è stata statisticamente significativa. Nel gruppo HITTS, si è verificato un trend di migliore andamento clinico nei pazienti trattati con argatroban, anche se la differenza non risulta statisticamente significativa probabilmente a causa del basso numero di pazienti nel gruppo di controllo storico.

Nei gruppi HIT e HITTS comparati coi controlli storici, argatroban ha ritardato in modo significativo la comparsa dell'endpoint composto (morte, amputazione o nuova trombosi).

In entrambi gli studi, i pazienti HIT trattati con argatroban hanno presentato un'incidenza significativamente ridotta di nuova trombosi (riportata come caso peggiore) comparata ai controlli storici. Nel gruppo HITTS, questo parametro è stato statisticamente significativo in favore di argatroban solo nello studio ARG-915.

Nelle analisi combinate delle popolazioni HIT e HITTS in entrambi gli studi, con argatroban si è verificata una riduzione assoluta del 9,6% di nuova trombosi (come conseguenza grave) ed una riduzione assoluta del 17.2% di sviluppo di ogni nuova trombosi rispetto ai controlli storici.

Tutti i pazienti dello studio ARG-911 e tutti i pazienti, eccetto uno, di quello ARG-915 che hanno subito una amputazione avevano una grave/irreversibile ischemia o gangrena dell'arto prima della terapia con argatroban.

La dose media di argatroban nel gruppo HIT e gruppo HITTS è stata rispettivamente 2.0±0.1 µg/kg/min e 1.9±0.1 µg/kg/min e la durata media della terapia è stata rispettivamente 5.3±0.3 giorni e 5.9±0.2 giorni.

Alla luce delle evidenze sopra riportate e prendendo atto che nemmeno il principio attivo lepirudina è presente in PTP e che i due farmaci non presentano un impiego sovrapponibile in quanto argatroban può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale ma non in quelli con insufficienza epatica e lepirudina può essere usato in pazienti con insufficienza epatica ma non in quelli con insufficienza renale, la CPF di Modena decide di

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

- inserire d'ufficio in PTP la lepirudina
- di inviare alla Commissione Regionale del Farmaco una formale richiesta di inserimento di argatroban in PTR e solo in seguito all'espressione di un parere favorevole da parte della CRF inserire argatroban inserirlo nel prontuario di Modena.

#### Bibliografia

1. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103:1838-1843.
2. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-1856.

#### 5. **Midodrina** uso off-label- **no PTR** – **Parere NON FAVOREVOLE**

Richiesta di autorizzazione di uso off-label per il trattamento della sindrome epato-renale inviata da dott. C. Gollini, Medicina, Ospedale di Sassuolo, ASL di Modena (PG 92608 del 1/12/2008) con la seguente motivazione:

*"Farmaco a basso costo per una patologia mortale a breve."*

#### Note della Segreteria Scientifica:

- **Nome commerciale, forma farmaceutica, dosaggio:** GUTRON<sup>®</sup>, gtt 2,5 mg/ml 30 ml, 30 cpr div 2,5 mg, 6 f 2 ml 5 mg
- **Indicazione terapeutica registrata:** Disregolazione ortostatica (simpaticotonica, asimpaticotonica) in diagnosi di:
  - ✓ sindrome ipotensivo-astenica; ipotensione essenziale; ipotensione ortostatica; stati ipotensivi post operatori, post-infettivi, post-partum; ipotensione su base climatica;
  - ✓ ipotensione conseguente a trattamento con psicofarmaci.

#### Farmaco alternativo indicato dal richiedente (uso off-label):

Prodotto	Principio attivo	Indicazioni autorizzate	costo
Glipressina 5f 1mg + 5f 5ml	terlipressina	Emorragie da varici esofagee. Prevenzione delle emorragie da sclerotizzazione intravaricosa esofagea	299,68 €

#### Costi di midodrina:

- Gutron gtt 2,5 mg/ml 30 ml: 8,06 €
- Gutron 30 cpr div 2,5 mg: 8,26 €
- Gutron 6 f 2 ml 5 mg: 5,26 €

#### Inquadramento della patologia<sup>1</sup>

La sindrome epato-renale (hepato-renal syndrome, HRS) è una forma di insufficienza renale in assenza di una patologia renale che si verifica in circa il 10% dei pazienti con cirrosi avanzata o insufficienza epatica acuta. Nei pazienti con HRS vi sono dei difetti marcati nella circolazione arteriosa renale caratterizzati da un incremento delle resistenze vascolari renali accompagnato da una diminuzione di quelle sistemiche. La causa della vasocostrizione renale è scarsamente compresa ed è presumibilmente multifattoriale. La diagnosi è solitamente fatta in presenza di grandi quantità di ascite in pazienti che hanno un incremento progressivo e costante della creatinina. La HRS può essere di tipo 1, ad evoluzione rapida, e di tipo 2, ad evoluzione più lenta. Nei pazienti con HRS di tipo 1 si verifica una insufficienza renale progressiva e una riduzione significativa della clearance della creatinina in 1-2 settimane dall'esordio; la prognosi è estremamente sfavorevole e la sopravvivenza mediana è di 2 settimane. Nella HRS di tipo 2 invece si ha una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare con un aumento della creatinina sierica ma il quadro è più stabile ed la prognosi migliore di quella della HRS di tipo 1.

La HRS si manifesta spesso in pazienti con ascite refrattaria. Il trattamento è complesso e in passato sono stati usati la dopamina e gli analoghi delle prostaglandine come farmaci vasodilatatori a livello renale.

Attualmente i pazienti sono trattati con midodrina associata a octreotide e con albumina ev. La terapia migliore è il trapianto di fegato che si accompagna ad un miglioramento del quadro renale: se il trapianto non può essere realizzato nel giro di poco tempo, la prognosi dei pazienti con HRS sia di tipo 1 che di tipo 2 è sfavorevole.

#### Evidenze disponibili

In letteratura sono disponibili pochi dati e su casistiche molto limitate.

Tra gli studi reperiti, quello più numeroso<sup>2</sup> è uno studio non randomizzato, retrospettivo, controllato, condotto su 81 pazienti con sindrome epato-renale di tipo 1 (type 1 hepato-renal syndrome, HRS) di cui 60 trattati con un'associazione di octreotide (dosaggio iniziale 100 microg x 3/die sc fino ad arrivare a

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

200 microg x 3/die sc) e midodrina (dosaggio iniziale 5, 7,5 o 10 mg x 3/die per os fino ad una dose massima di 12,5 o 15 mg x 3/die) e 21 non trattati. Gli aggiustamenti del dosaggio sono avvenuti sulla base del miglioramento della pressione arteriosa media di almeno 15 mmHg rispetto al baseline. A 30 giorni dal trattamento, nel gruppo dei pazienti trattati con octreotide e midodrina si è avuto un migliore tasso di mortalità (43 verso 71%,  $p < 0,005$ ) ed una riduzione stabile dei livelli di creatinina sierica (40% verso 10% dei pazienti).

In seguito all'esame della richiesta e delle evidenze a supporto, la CPF ha fatto le seguenti considerazioni:

- la richiesta riguarda l'uso off-label per una casistica di pazienti (e non pazienti individuati singolarmente a priori)

- il farmaco non è presente né nel PTP di Modena né nel PTR

e ha concluso che il principio attivo non può essere inserito nel Prontuario di Modena per un uso off-label.

Tuttavia midodrina potrà essere richiesta con Richiesta Motivata e Personalizzata (RMP) - previa acquisizione del consenso informato del paziente - ai servizi di Farmacia che lo procureranno nel più breve tempo possibile e comunque entro le 24 ore.

#### Bibliografia

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Kurt J. Isselbacher, Eds.
2. [Esrailian E](#), et al. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. [Dig Dis Sci](#). 2007;52:742-8.

#### 6. Povidone-iodio per uso oftalmico - PT RER – **Argomento rinviato alla prossima riunione**

#### ALTRE RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTP

1. E' stato formalizzato l'inserimento in PTP di **simvastatina + ezetimibe**

2. **Farmaci discussi in CRF per i quali la CPF aveva sospeso il proprio parere:**

- G02BA03 **Levonorgestrel** (loc C RR): **INSERITO IN PTR con RMP**, limitatamente al trattamento della menorragia idiopatica in donne di qualsiasi età con segni clinici/di laboratorio di anemia che presentano una indicazione a isterectomia/ablazione endometriale in quanto i trattamenti alternativi (acido tranexamico, progestinici orali) si sono dimostrati inefficaci o non tollerati.
- B01AC30 **Dipiridamolo + ASA** os (A RR): **NON INSERITO IN PTR** per sfavorevole rapporto costo/beneficio

Verrà comunicato ai richiedenti l'esito delle richieste valutate dalla CRF.

#### III. RICHIESTE SINGOLI PAZIENTI

- **sitaxentan** (THELIN®) richiesta di proseguimento di terapia per una paziente affetta da ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del connettivo; l'inizio della terapia era stato autorizzato il 30 settembre us; il richiedente (Prof. Rossi) allega relazione clinica come richiesto dalla CPF. La CPF **AUTORIZZA** il trattamento per altri 12 mesi al termine dei quali il richiedente dovrà inviare una relazione sull'andamento della terapia.
- **irinotecan+bevacizumab**: per una paziente affetta da glioblastoma recidivante dopo intervento chirurgico, temozolomide e fotemustina in buone condizioni fisiche (richiesta della Dr.ssa C. Mucciarini, Medicina Oncologica, Ospedale di Carpi pervenuta il 20/01/2009): il Dottor Santachiara ha contattato la Ditta produttrice di bevacizumab (Roche) che si è detta disponibile a fornire gratuitamente il farmaco per uso compassionevole (come già fatto per un caso in trattamento presso l'Ospedale belluria dell'ASL di Bologna); pertanto la Segreteria Scientifica informerà il richiedente di indirizzare una richiesta di uso compassionevole al Comitato Etico di Modena.

#### **Richieste già autorizzate dalla Segreteria scientifica**

- ✓ **anakinra** (Kineret®) per un caso di *sindrome autoinfiammatoria tipo Artrosi Idiopatica Giovanile (AIG) sistemica in paziente pediatrico* (richiesta del Dottor N. Guaraldi, Pediatria, AO Policlinico di Modena pervenuta il 13/11/2008): autorizzata il 19/1/2009.
- ✓ **sildenafil** (Revatio®): *uso di alte dose (150 mg/die e 220 mg/die) in due pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare* (richiesta del prof. R. Rossi, Cardiologia AO Policlinico pervenuta il 29/09/2008): sospensione

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

(14/01/2009) in attesa del parere positivo del centro hub di riferimento.

- ✓ **trabectedin** (Yondelis®) per una paziente affetta da liposarcomi plurirecidenti addominali (richiesta di A. Frassoldati, Oncologia, AO Policlinico di Modena, pervenuta il 10/12/2008): autorizzato il 14/01/2009.
- ✓ **carmustina intratecale** (GLIADEL®) per il trattamento di un paziente affetto da recidiva di glioblastoma (richiesta di A. Valentini, Neurochirurgia, ASL di Modena del 17/11/2008): autorizzata il 17/11/2008.
- ✓ **trastuzumab** (HERCEPTIN®): in una paziente affetta da carcinoma duttale infiltrante (richiesta di L. Scaltriti, Ginecologia-Oncologia, PO Carpi, ASL Modena del 17/11/2008): autorizzata il 26/11/2008.
- ✓ **trabectedin** (YONDELIS®): per un paziente affetto da recidiva di neoplasia mesenchimale (richiesta di M. Dominici, Oncologia ed Ematologia, AO Policlinico di Modena del 10/11/2008): autorizzata il 14/11/2008.
- ✓ **temsirolimus** (TORISEL®): per una paziente affetta da carcinoma renale papillare di grado 3 con metastasi a livello linfonodale addominale e sovraclaveare e verosimilmente osseo e trattata chirurgicamente l'11 novembre us (richiesta della Dr.ssa R. Postiglione, Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena): autorizzata il 4/12/2008.
- ✓ **temsirolimus** (TORISEL®): per un paziente affetto da carcinoma di alto grado sarcomatoide (richiesta del Dottor A. Rocchi, Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena); il paziente è deceduto.
- ✓ **bexarotene** (Targretin®) per il trattamento di due pazienti affetti da linfoma T cutaneo refrattario a diverse linee di chemioterapia (richiesta di M. A. Donelli, Ematologia, AO Policlinico, pervenuta il 3/12/2008): autorizzata il 16/12/2008.

#### IV. VARIE ED EVENTUALI

##### 1. Notizie dalla CRF:

- ✓ In primo piano delle due riunioni di dicembre 2008
- ✓ nuovo modello di PT per la prescrizione di farmaci della nota 74 messo a punto dal coordinamento regionale delle Segreterie Scientifiche

✓ **documento sul trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e scheda di prescrizione:** dall'analisi del documento sul trattamento dell'ipertensione polmonare emerge una forte criticità riguardante la gestione dei pazienti già in trattamento con associazioni di farmaci presso le strutture ospedaliere della Provincia di Modena.

La CPF di Modena decide di inviare una richiesta di chiarimenti al Servizio Politica del Farmaco in merito a questa casistica di pazienti e, nelle more di disposizioni diverse da parte della Regione, di considerare che la richiesta di consulenza presso il centro Hub Regionale sia da intendersi solo per i nuovi pazienti da avviare al trattamento con terapie di associazione e non per quelli in trattamento da prima della pubblicazione del documento.

Alcuni componenti della CPF segnalano inoltre che la scheda di prescrizione riporta tra le diagnosi solo quelle per le quali è autorizzato il bosentan e che invece mancano le indicazioni di impiego per le quali sono autorizzati gli altri principi attivi (sitaxentan, treprostnil ecc).

La segreteria scientifica provvederà a verificare questo aspetto ed eventualmente a segnalarlo al Servizio Politica del Farmaco.

2. programmazione attività di monitoraggio sui consumi farmaceutici dell'anno 2008.

3. relazione attività anno 2008

4. richieste di inserimento in sospenso dal 2008

I punti 2., 3. e 4. vengono rimandati alla prossima riunione.

5. proposta di calendario per le riunioni del 2009. **APPROVATO**

La riunione è terminata alle ore 17:00.

Cordiali saluti,

prof. Nicola Carulli – Presidente  
dr.ssa Susanna Maltoni – Segreteria Scientifica