

**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, 31 luglio 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** della riunione della Commissione Terapeutica Provinciale del **27 giugno 2006**.

Presenti: C. Andreoli, N. Borelli, N. Carulli, G. Colucci, G. Geraci, S. Maltoni, A. M. Marata, A. Morselli, P. Nichelli, G. Pinelli, S. Santachiara

Assenti giustificati: A. Bertolini, G. Cioni, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, M. Grandi, G. Longo, G. Luppi, M. Marazzi, T. Pesi

Assenti non giustificati: A. Ferrari, N. Magrini, B. Mordini, A. Tassi, R. Zennaro

La riunione si è tenuta presso l'Aula Ramazzini dell'Ospedale di Baggiovara ed è iniziata alle ore 15:25 con il seguente ordine del giorno:

A. Approvazione del **verbale del 30/05/2006**: il verbale è stato approvato all'unanimità.

B. RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTO

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste.

1. Paracalcitolo (ZEMPLAR®), 5 mcg/ml soluzione iniettabile 5 fiale da 1 ml) INSERIMENTO NON APPROVATO

Richiesta inviata da Dott. L. Lucchi, Prof. Albertazzi, Nefrologia Dialisi e Trapianto renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 30892/2006).

*Viene richiesto l'inserimento in PTO¹⁻² con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:*

"L'insufficienza renale cronica progressiva determina numerose alterazioni tra cui carenza di vitamina D attiva, ipocalcemia, iperfosforemia, iperparatiroidismo secondario (IPTHS) che sono costantemente presenti a livelli variabili di riduzione della funzione renale. [...] L'iperfosforemia, l'ipocalcemia che porta all'attivazione del recettore sensibile al calcio, e la carenza di vitamina D sono i principali fattori che inducono un'aumentata produzione di paratormone ed una iperplasia ghiandolare delle paratiroidi nella insufficienza renale cronica progressiva.]. [...] Il trattamento e la prevenzione dell'IPTHS si basano su diverse strategie che includono: il controllo dei livelli di fosforemia mediante indicazioni dietetiche e l'utilizzo di chelanti intestinali del fosforo; la correzione dell'ipocalcemia ove presente evitando però l'ipercalcemia da eccessivo utilizzo di chelanti intestinali a base di calcio; la correzione del deficit di vitamina D mediante supplementi per os o per via endovenosa a dosi progressivamente crescenti fino a livelli che non inducano ipercalcemia. Con il progredire del tempo ed in particolare nei

pazienti in trattamento dialitico i livelli di paratormone (PTH) non sono più controllabili dalle terapie sopra elencate e si sviluppa l'IPTHS refrattario in una percentuale di circa il 30% dei pazienti in trattamento dialitico. Numerosi dati indicano che quando i livelli di PTH superano i 300 pg/ml vi è un progressivo aumento del rischio e della mortalità cardiovascolare. Fino a pochi mesi or sono l'unico provvedimento terapeutico disponibile nei casi di IPTHS refrattario alle terapie mediche è stato il ricorso alla paratiroidectomia chirurgica.

[...] Diversi studi clinici con l'impiego del calciomimetico cinacalcet hanno evidenziato un decremento progressivo dei livelli di PTH in pazienti con IPTHS riportando i livelli elevati di PTH entro i limiti considerati ottimali nella maggior parte dei pazienti [7-10]. Dall'inizio di ottobre 2006 il cinacalcet è disponibile nella nostra Provincia ed ha consentito di ridurre notevolmente il numero di pazienti in dialisi con PTH > 300 pg/ml. Il costo di questo farmaco è però abbastanza elevato (dai 2500 ai 5000 € circa/anno/paziente). Un'altra alternativa ora disponibile è rappresentata da un analogo del calcitriolo, il paracalcitolo, che ha mostrato minore attività ipercalcemizzante rispetto al calcitriolo. Inoltre uno studio retrospettivo ha mostrato una minore mortalità nei pazienti trattati con paracalcitolo rispetto a quelli trattati con calcitriolo. Si ritiene utile potere valutare quale possa essere anche in termini di costo l'impatto del paracalcitolo, confrontando le due alternative: aggiunta del calciomimetico al calcitriolo o passaggio dal calcitriolo al paracalcitolo. Si propone di utilizzare il paracalcitolo in una parte di pazienti (tra 10 e 20) per un periodo di almeno sei mesi tale da consentire una valutazione sui principali parametri (PTH, calcemia, prodotto calcio x fosforo) e consentire di fare una stima dei risultati clinici ottenuti e dei costi."

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** il paracalcitolo è indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario associato ad insufficienza renale cronica.
- **Procedura di autorizzazione:** mutuo riconoscimento
- **Posologia:** la dose iniziale deve essere calcolata in base ai livelli basali di paratormone, la dose massima sicura somministrata nel corso degli studi clinici è stata di 40 mcg. La soluzione iniettabile è somministrata attraverso la linea centrale durante l'emodialisi.
- **Forma farmaceutica disponibile:** 5 µg/ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 1 ml
- **Costo al pubblico:** 159,36€
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
A11CC01	Ergocalciferolo	os/im	Sindromi da carenza di vitamina D
A11CC02	Diidrotachisterolo	os	Iparatiroidismo, pseudoiparatiroidismo
A11CC04	Calcitriolo	ev	Trattamento dell'ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo
A11CC06	Calcifediolo	os	Osteoporosi, iparatiroidismo
H05BX	Cinacalcet	os	Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento. Mimpara può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D. Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con carcinoma paratiroideo (inserito il 28/09/2005)
V03AE02	Sevelamer	os	Renegel è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti emodializzati. Somministrare Renegel come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D3 o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

- In PT Regionale paracalcitolo iniettabile **NON** è presente.

La discussione della richiesta è avvenuta in modo contestuale alla presentazione da parte del dott. Lucchi.

Il paracalcitolo (Zemplar fl 5mcg/ml), analogo sintetico della vitamina D₂, è un farmaco di recente immissione in commercio, registrato per l'indicazione "prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo

secondario associato ad insufficienza renale cronica". Ne è prevista la somministrazione attraverso la linea centrale in corso di emodialisi oppure, in mancanza di accesso emodialitico, in infusione endovenosa lenta.

L'insufficienza renale cronica e progressiva comporta molte alterazioni a livello del metabolismo del calcio e del fosforo quali: ridotta sintesi di vitamina D e conseguente ipocalcemia che è alla base di un aumento del rilascio di paratormone (PTH) e quindi di un' aumentata mobilizzazione di calcio e fosforo dal tessuto osseo con conseguente iperfosforemia.

La stimolazione continua al rilascio di PTH causa a sua volta iperplasia delle ghiandole paratiroidi ed evolve in una condizione definita iperparatiroidismo secondario (IPTHS). Quest'ultimo, che si sviluppa con il progredire dell'insufficienza renale e con la durata del trattamento dialitico, sembra associato ad un' aumentata mortalità cardiovascolare probabilmente dovuta alla formazione di calcificazioni vascolari.[ref] In particolare, vi sono dati che indicano un aumento del rischio e della cardiovascolari se i livelli di PTH sono superiori a 300 pg/ml.

La prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario da insufficienza renale cronica si basano sulla correzione della carenza di vitamina D (mediante supplementi per os o ev fino a dosi che non inducano ipercalcemia) e dell'iperfosfatemia (mediante misure dietetiche e l'utilizzo di chelanti intestinali del fosforo). Tuttavia tale trattamento può indurre ipercalcemia, iperfosfatemia ed un incremento del prodotto Ca x P, con conseguente necessità di ricorrere a riduzioni di dose e/o interruzione della terapia in corso. Inoltre, nonostante il trattamento con i farmaci precedentemente descritti, circa il 30% dei pazienti in trattamento dialitico sviluppa IPTHS refrattario. In caso di insorgenza di IPTHS refrattario, le opzioni terapeutiche consistono nella paratiroidectomia parziale o totale oppure nell'aggiunta di cinacalcet (agente calcimimetico che interagisce con il recettore chelante il calcio presente sulle paratiroidi ed inserito in PTO il 28 settembre 2005) al calcitriolo o nella sostituzione del calcitriolo/vitamina D con paracalcitolo.

Il paracalcitolo pertanto viene presentato come farmaco analogo al calcitriolo con tuttavia minori effetti ipercalcemizzanti che tuttavia devono essere ancora confermati dal punto di vista clinico.¹⁻³

Le evidenze disponibili

Gli RCT pubblicati ed attualmente disponibili sono poco numerosi: consistono essenzialmente in 3 RCT vs placebo di fase III condotti su un totale di 220 pazienti (i risultati dei 3 studi sono stati pubblicati insieme)⁴ in cui il paracalcitolo si è dimostrato statisticamente più efficace del placebo nella riduzione di almeno il 30% dei livelli di PTH) e 1 RCT multicentrico, in doppio cieco, di fase III, della durata di 32 settimane versus calcitriolo (adottando come dosi equivalenti paracalcitolo:calcitriolo = 4:1).⁵

In quest'ultimo il paracalcitolo (dose iniziale 0,04 mcg/kg e.v. sino ad un massimo di 0,24 mcg, a giorni alterni) è stato confrontato col calcitriolo (dose iniziale 0,01 mcg/kg e.v. sino ad un massimo di 0,06 mcg, a giorni alterni) in 263 pazienti emodializzati con livelli di PTH superiori a 300 pg/ml (dopo un periodo di wash-out di 2 settimane e di baseline di 2-6 settimane) e prodotto Ca x P (calcio x fosforo) inferiore a 75. I pazienti potevano continuare ad assumere chelanti del fosforo, all'epoca dello studio (1995-1996), costituiti da calcio carbonato o acetato (i chelanti contenenti Al non erano permessi e il sevelamer cloridrato ancora non era disponibile).

L'esito primario di efficacia dello studio era costituito dal raggiungimento di una riduzione di almeno il 50% del livello basale di PTH mentre gli esiti secondari di sicurezza erano costituiti dall'incidenza di ipercalcemia (definita come livelli stabili di calcio \geq 11,5 mg/dL) e/o da un prodotto CaxP elevato (definito come \geq 75).

Al termine dello studio non sono emerse differenze nella misura di esito principale (raggiungimento del 50% di riduzione dei livelli di PTH rispetto al basale) raggiunta dal 60% circa dei pazienti di ciascun gruppo anche se i pazienti trattati con paracalcitolo hanno raggiunto l'end point più rapidamente rispetto a quelli trattati con calcitriolo (rispettivamente 15^a vs. 23^a settimana).

Tra i due gruppi non sono emerse differenze nella fosfatemia e nella incidenza del singolo episodio di ipercalcemia (definita come livelli di calcio = 11,5 mg/dL) e/o di aumento del prodotto Ca x P (complessivamente 64% con paracalcitolo vs. 68% con calcitriolo), anche se nei pazienti trattati con paracalcitolo l'incidenza di 2 parametri non precedentemente dichiarati come esiti secondari, ovvero l'ipercalcemia ricorrente (confermata da almeno 2 prelievi di sangue consecutivi) o di aumento del prodotto Ca x P ricorrente (confermata da almeno 4 prelievi consecutivi), è risultata significativamente inferiore rispetto al calcitriolo (18% vs. 33%).

In uno **studio osservazionale di coorte**⁶ effettuato su 67.399 pazienti dializzati, a 36 mesi, la mortalità è risultata più bassa tra i pazienti trattati con paracalcitolo (n=29.021) rispetto a quelli trattati con calcitriolo (n=38.378): 18% vs. 22,3% per anno. Dopo 2 anni, la sopravvivenza è risultata superiore nei pazienti che sono passati a paracalcitolo (73%) rispetto a quelli che hanno fatto il passaggio inverso (64%). Il gruppo paracalcitolo ha inoltre mostrato un minore aumento della calcemia e della fosfatemia insieme ad una diminuzione più marcata del PTH.

L'assenza di randomizzazione e le differenze esistenti nelle caratteristiche di base tra i due gruppi (es. età, razza, durata della dialisi) non consentono di attribuire sufficiente attendibilità ai risultati che devono essere confermati da uno studio prospettico randomizzato.

In conclusione, dall'esame delle evidenze attualmente disponibili, non è possibile stabilire i reali vantaggi dell'utilizzo di paracalcitolo rispetto al calcitriolo nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti dializzati. Pertanto

la CTP **CONCORDA** sulla proposta del richiedente di confrontare l'efficacia di paracalcitolo verso cinacalcet associato a calcitriolo nel trattamento di pazienti con iperparatiroidismo secondario resistente (PTH > 300 pg/mL e Ca X P > 55 mg²/dL²).

La CTP **SUGGERISCE** inoltre di presentare al Comitato Etico Provinciale di Modena (CE) un protocollo di studio randomizzato e controllato di tipo non sponsorizzato.

Si ricorda che, ai sensi del Decreto Ministero della Salute del 17/12/2004, la spesa per la fornitura del farmaco rimane a carico del S.S.N. e che per la copertura assicurativa dello studio è possibile avvalersi della assicurazione in atto per l'attività clinica generale della Azienda Sanitaria.

Si ricorda, inoltre, che la sperimentazione no profit non è soggetta al pagamento delle tariffe per il rilascio dell'autorizzazione da parte del Comitato Etico.

La CTP si rende disponibile a fornire, se necessario, un supporto nella compilazione dei moduli e del protocollo per la sottomissione dello studio al CE locale.

Bibliografia:

1. *Informazione sui Farmaci* del 14/06/06
2. *Dialogo sui Farmaci* n.4/2005
3. Zemplar. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gennaio 2005
4. Coyne D, et al. Paricalcitol capsules for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:263-76.
5. Sprague SM et al. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Intern* 2003; 63:1483-90.
6. Teng M et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paracalcitol or calcitriol therapy. *New Engl J Med* 2003; 349:446-56.

2. Bivaluridina (ANGIOX[®], 10 fiale ev da 250 mg)

Richiesta inviata dalla Prof.ssa M. G. Modena, D.to Integrato di Emergenza-Urgenza, Struttura complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena (PG 43287/2006 del 24/05/2006).

INSERIMENTO APPROVATO ESCLUSIVAMENTE per i pazienti che devono essere sottoposti ad angioplastica coronaria con anamnesi positiva per reazione allergica ad eparina e/o GP IIb-IIIa o precedenti episodi di trombocitopenia indotta da eparina e/o GP IIb-IIIa.

Viene richiesto l'inserimento in PTO¹⁻⁷ con le seguenti motivazioni (come da richiesta inoltrata alla Segreteria):

“La maggior parte degli eventi coronarici acuti su base ischemica è scatenata dalla fissurazione o dalla rottura di una placca aterosclerotica, che in una percentuale consistente, non rappresenta neppure la placca più critica sul piano emodinamico. A questo consegue un processo trombotico che unitamente alla placca danneggiata, può determinare una riduzione o una ostruzione del flusso sanguigno coronarico, rappresentando il substrato fondamentale nella patogenesi delle Sindromi Coronariche Acute, raggruppate sul piano clinico in ST sopraslivellato, con occlusione trombotica, e in ST non sopraslivellato (o con andamento dinamico) tipiche dell'Angina Instabile e dell'Infarto non

Q. La letteratura in questi ultimi anni ha sempre più evidenziato che una strategia invasiva, consistente in una indagine emodinamica precoce e un trattamento con angioplastica quando possibile, migliorano la prognosi in tutti i pazienti con Sindrome Coronaria Acuta, specialmente ad alto rischio. Anche la patologia coronarica "cronica" oggi tende sempre più ad essere trattata invasivamente, in seguito a test positivi di ischemia inducibile, a migliori possibilità tecniche, nonché ad un aumento dell'età media che porta inevitabilmente a rivalutare la popolazione coronarica. D'altro canto se da un lato la terapia invasiva ha portato ad un miglioramento prognostico, tuttavia l'angioplastica stessa rappresenta una fase di instabilizzazione e rottura di una placca: per prevenire una trombosi che porterebbe ad una occlusione del vaso trattato, scatenata dal danneggiamento iatrogeno della coronaria, si rende necessario analogamente al trattamento delle Sindromi Coronariche Acute, anche durante un trattamento "routinario" di angioplastica coronarica l'uso di terapia anticoagulante. [...] La bivalirudina (Angiox ®) è un farmaco anticoagulante ad azione specifica, diretta e reversibile sulla trombina, in grado di inibire sia la trombina circolante, sia la trombina legata al coagulo. La bivalirudina inibisce in modo diretto sia la trombina legata al coagulo, sia la trombina circolante, tramite un legame specifico bivalente al sito catalitico attivo e al sito esterno 1. Non richiede per svolgere la sua azione anticoagulante della presenza dell'antitrombina, mostrandosi pertanto con un'attività più stabile e indipendente dalle variazioni tra paziente e paziente dei livelli di antitrombina stessa. La bivalirudina inibisce inoltre l'attivazione delle piastrine. Vi sono evidenze che la bivalirudina sia superiore alla sola eparina nel ridurre l'incidenza di eventi ischemici (decesso, infarto miocardio e rivascolarizzazione urgente), nonché nel ridurre i sanguinamenti maggiori. Inoltre bivalirudina risulta non inferiore rispetto al trattamento con eparina associata ad un inibitore GP IIb-IIIa, nel ridurre il rischio di eventi ischemici, a fronte di un rischio emorragico significativamente minore".

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** anticoagulante in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI).¹
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** centralizzata, rilasciata da EMEA il 20/09/2004 con n° EU/1/04/289/001.² AIC in Italia: 13/06/2005.³
- **Posologia (per l'indicazione richiesta):** Un bolo endovenoso di 0,75 mg/kg peso corporeo, seguito immediatamente da una infusione endovenosa di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora per la durata della procedura. L'infusione può essere continuata fino a 4 ore dopo la PCI come da esigenze cliniche.¹
- **Prontuario Terapeutico Regionale:** il farmaco non è stato ancora valutato dalla CRF e non è pertanto inserito in PTR.
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via somm.	Indicazione terapeutica approvata
B01AC13	Abciximab	ev	in associazione con eparina ed aspirina, nel: <ul style="list-style-type: none"> - Intervento sull'albero coronarico per via percutanea - Per la prevenzione delle complicanze cardiache di tipo ischemico in pazienti sottoposti ad intervento sull'albero coronarico per via percutanea (angioplastica con palloncino, aterectomia e stent) (vedere "Proprietà farmacodinamiche"). - Angina instabile: Per la riduzione del rischio a breve termine (1 mese) di infarto del miocardio, in pazienti con angina instabile che non rispondono alla terapia medica convenzionale completa e che sono candidati a un intervento sull'albero coronarico per via percutanea.
B01AC16	Eptifibatide	ev	in associazione con eparina ed aspirina , nel: <ul style="list-style-type: none"> - per la prevenzione, a breve termine, di infarti del miocardio in pazienti affetti da angina instabile o infarto del miocardio non Q in presenza di dolore toracico nelle ultime 24 ore, modifiche dell'ECG e/o valori degli enzimi cardiaci superiori alla norma; i pazienti che possono piu' probabilmente ottenere un beneficio dal trattamento con Integrilin sono quelli ad alto rischio di sviluppare infarto del miocardio entro i primi 3-4 giorni dalla comparsa dei sintomi di angina acuta, includenti, per esempio, quelli che potrebbero essere sottoposti ad una PTCA precoce.

B01AC17	Tirofiban	ev	in associazione con eparina non frazionata ed aspirina , nel: - prevenzione a breve termine di infarti del miocardio in pazienti con angina instabile o infarto miocardico non-Q con l'ultimo episodio di dolore toracico che si manifesta entro le 12 ore e con alterazioni all'ECG e/o enzimi cardiaci elevati. I pazienti che più verosimilmente traggono beneficio dal trattamento con Aggrastat, sono quelli ad alto rischio per lo sviluppo di infarto miocardico entro i primi 3-4 giorni successivi l'inizio dei sintomi di angina acuta compresi, ad esempio, coloro che probabilmente saranno sottoposti ad una precoce PTCA (PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty)
---------	-----------	----	---

Gli interventi coronarici percutanei (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) con inclusione di angioplastica percutanea transluminale con o senza introduzione di stent, implicano un notevole traumatismo alle pareti arteriose causando l'attivazione dei meccanismi di emostasi mediati dalle piastrine e dai fattori della coagulazione.⁴

Attualmente lo standard di trattamento per la prevenzione di eventi trombotici durante PCI prevede l'utilizzo di eparina + inibitore di Gp IIb/IIIa (abciximab).⁴

L'incidenza di nuovi eventi ischemici –riferibili a fenomeni di trombosi- dopo interventi di PCI si situa fra 4% e 11% a seconda del tipo di paziente, ed episodi maggiori di sanguinamento possono svilupparsi nel 4-10% dei pazienti.⁴

La bivalirudina è un inibitore diretto e specifico della trombina. La trombina svolge un ruolo centrale nel processo trombotico, in quanto agisce scindendo il fibrinogeno in monomeri di fibrina e attivando la conversione del Fattore XIII a Fattore XIIIa, coinvolto nella stabilizzazione del trombo. La trombina inoltre attiva i Fattori V e VIII, promuovendo un'ulteriore generazione di trombina, ed attiva le piastrine, stimolandone l'aggregazione e la degranolazione.⁴⁻⁶

La bivalirudina inibisce tutti gli effetti della trombina in modo reversibile; non sono noti antidoti per bivalirudina in casi di emorragia grave.⁴⁻⁶

Le evidenze disponibili

Tra gli studi disponibili, quello più recente, di più ampie dimensioni e che ha portato all'immissione in commercio in Europa di bivalirudina è lo studio REPLACE-2.⁷

Il REPLACE-2 è uno studio clinico randomizzato, controllato in doppio cieco, che ha confrontato bivalirudina verso eparina + abciximab o eptifibatide, in 6.010 pazienti candidati a intervento percutaneo coronarico (Percutaneous Coronary Intervention, PCI).

Un gruppo (2.999 pazienti) è stato trattato con bivalirudina (0,75 mg/Kg in bolo prima di PCI seguito da 1,75 mg/Kg /ora per la durata dell'intervento) associata, in caso di necessità ovvero in caso di complicanze, a inibitori della Gp IIb/IIIa.

Il gruppo di controllo (3.011 pazienti) è stato invece trattato con eparina (65 U/Kg in bolo prima di PCI) + inibitori della Gp IIb/IIIa (a scelta del clinico: abciximab 0,25 mg/kg in bolo seguito 0,25 mg/kg/minuto per 12 ore oppure eptifibatide 2 boli da 180 mcg/kg seguito da 2mcg/kg/minuto per 18 ore).

L'obiettivo principale dello studio era quello di stabilire la non inferiorità di bivalirudina VS eparina + Gp IIb/IIIa nella diminuzione, a trenta giorni dalla randomizzazione, dell'end-point primario dello studio. Questo era un end-point composito, costituito da esiti sia di efficacia (diminuzione dell'incidenza di morte, infarto, ischemia miocardica severa richiedente rivascolarizzazione urgente chirurgica o percutanea coronarica) che di sicurezza (diminuzione dell'incidenza di emorragie maggiori). L'end-point secondario dello studio, anch'esso composito, comprendeva tutti gli esiti precedenti tranne i sanguinamenti (esiti solo di efficacia).

Il valore stabilito per la non inferiorità è stato calcolato con metodi complessi e discutibili:⁴ l'obiettivo di non inferiorità veniva raggiunto se l'associazione bivalirudina (+ Gp IIb/IIIa) manteneva almeno il 50% del valore incrementale dell'associazione eparina + inibitori della GP IIb/IIIa VS eparina da sola.

I risultati dello studio hanno evidenziato che l'associazione bivalirudina (+ Gp IIb/IIIa) non è statisticamente inferiore al gruppo di controllo sia rispetto all'esito primario (9,2% vs 10,0%; OR = 0,92, IC95%: 0,77-**1,09**) che secondario (7,6% vs 7,1%; OR = 1,09, IC95%: 0,90 – **1,32**). In base agli intervalli di confidenza al 95%, ciò significa che in termini di efficacia e sicurezza (esito primario), la bivalirudina (+ Gp IIb/IIIa) può essere peggiore non oltre il **9%** rispetto al controllo mentre, in termini di sola efficacia (esito secondario), può essere peggiore fino al **32%**.^{7,8}

Un più basso tasso di emorragie maggiori è stato osservato nel gruppo con bivalirudina (2,4% versus 4,1%, $P < 0,001$); tuttavia la definizione di emorragie maggiori utilizzata nello studio comprendeva sia le emorragie maggiori che minori secondo i criteri del gruppo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Solo le emorragie al sito di accesso vascolare e quelle del tratto gastrointestinale sono risultate significativamente meno frequenti nel gruppo della bivalirudina rispetto al gruppo di controllo. Si è inoltre rilevata una minore frequenza di trombocitopenia nel gruppo della bivalirudina rispetto al gruppo di controllo.⁷

Sulla base evidenze scientifiche attualmente disponibili non può pertanto essere sostenuto un migliore rapporto benefici/rischi della bivalirudina (+ Gp IIb/IIIa) versus l'eparina + Gp IIb/IIIa che rimane quindi il trattamento standard.

L'utilizzo di bivalirudina pertanto attualmente è indicato in pazienti candidati a PCI che abbiano precedentemente sviluppato trombocitemia da eparina.

La Commissione terapeutica provinciale di Modena (CTP) **APPROVA** la richiesta di inserimento di bivalirudina (ANGIOX[®]) **esclusivamente** per i pazienti che devono essere sottoposti ad angioplastica coronaria con:

- ✓ anamnesi positiva per reazione allergica ad eparina e/o GP IIb-IIIa
- ✓ precedenti episodi di trombocitopenia indotta da eparina e/o GP IIb-IIIa

La CTP dispone inoltre che la Sala di Emodinamica sia dotata di una fiala di scorta. Una volta utilizzata questa, per l'approvvigionamento successivo, il clinico dovrà inoltrare una **RMP** in cui vengano specificate le condizioni cliniche del paziente già trattato e le motivazioni all'utilizzo di bivalirudina.

Sarà effettuato un monitoraggio dell'impiego del farmaco secondo il quale dopo l'utilizzo di 5 fiale di bivalirudina, il clinico richiedente dovrà presentare opportuna relazione scritta alla segreteria scientifica della CTP.

Bibliografia:

1. Angiox. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Settembre 2004
 2. Angiox scientific discussion EMEA, updated 1/9/2004. www.emea.eu.int
 3. Determinazione 13 giugno 2005 (G.U. n.145 del 24/06/05). Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale "Angiox"/bivalirudina
 4. *Revue Prescrire* 2005; 25(265):651-5
 5. *Drugs facts and comparison* (Bivalirudin)
 6. *Australian Prescriber*. giugno 2005
 7. Lincoff AM et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary Intervention. REPLACE -2 Trial. *JAMA* 2003;289:853-863
 8. Antman EM Should bivalirudin replace heparin during percutaneous coronary interventions? *JAMA* 2003; 289: 903-5
3. **Insulina glulisina** (APIDRA[®], 100U/ml soluz. iniettabile, flaconcino da 10 ml, cartucce da 3 ml) Richiesta inviata dalla dr.ssa A.V.Ciardullo Centro di Diabetologia e Aterosclerosi, Medicina 1, Ospedale di Carpi, ASL di Modena (PG 46531/2006 del 31/05/2006). **INSERIMENTO APPROVATO**

*Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni **(come da richiesta inoltrata alla Segreteria)**:*

"Si richiede l'immissione in PTO dell'analogo rapido dell'insulina glulisine (APIDRA), farmaco in fascia A già approvato dalla Commissione Regionale per il Farmaco per la terapia del diabete mellito. [...] I pazienti diabetici in trattamento con plurisomministrazioni quotidiane di insulina sono meno del 10% di tutti i pazienti diabetici (quindi circa 2.000 in tutta la Provincia) e la gran parte ha già uno schema ottimale di trattamento. Pertanto, la previsione annuale può verosimilmente attestarsi intorno ad una cifra inferiore a 100 pazienti".

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** trattamento di pazienti adulti affetti da diabete mellito
- **Costo (al pubblico):** Cartucce/Optiset 5x3 ml/PEN €49,70, Flaconcino 10 ml €33,13
- **Posologia (per l'indicazione richiesta):** assunzione di APIDRA[®] da 15 minuti prima a 20 minuti dopo l'inizio di un pasto

- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
A10AB01	Insulina umana	sc	diabete mellito
A10AC01	Insulina umana isofano	sc	diabete mellito
A10AD01	Insulina umana + insulina umana isofano	sc	diabete mellito
A10AD04	Insulina lispro	sc	diabete mellito
A10AE04	Insulina glargine	sc	diabete mellito

- APIDRA[®] è stata autorizzata in Italia il 05/08/05.

- **Prontuario Terapeutico Regionale:** APIDRA[®] è stata approvata dalla CRF il 27/04/06 ed è pertanto stata inserita in PTR.

L'insulina glulisina (prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante nell'E. coli) è una insulina ad azione ultrarapida analoga all'insulina lispro e aspart.^{1,2}

Apidra[®] mima perfettamente il profilo farmacocinetico della normale risposta insulinica prandiale.

I profili di farmacocinetica di Apidra[®] hanno evidenziato che l'assorbimento è circa 2 volte più rapido, con un picco di concentrazione ematica 2 volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

Il rapido assorbimento di Apidra[®] determina una riduzione della glicemia già 10-20 minuti dopo l'iniezione, per cui un efficace controllo glicemico postprandiale può essere ottenuto con l'iniezione praticata poco prima o anche subito dopo il pasto. I pazienti possono perciò assumere Apidra[®] da 15 minuti prima a 20 minuti dopo l'inizio di un pasto e ottenere un buon controllo glicemico postprandiale, senza un aumentato rischio di ipoglicemia tardiva.

Sono stati effettuati 4 studi di non inferiorità, randomizzati che hanno incluso pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2: tre studi hanno confrontato insulina glulisina con insulina umana e uno con insulina lispro (in pazienti con diabete di tipo 1).

Da questi studi è emerso che l'efficacia dell'insulina glulisina è simile a quella dell'insulina lispro e a quella dell'insulina umana regolare.

Alla luce delle evidenze attualmente disponibili, l'insulina glulisina non presenta vantaggi rispetto all'insulina lispro.²

L'insulina glulisina, come l'insulina lispro e aspart, presenta un più rapido inizio e una durata d'azione più breve (con conseguente diminuzione del rischio di ipoglicemia) rispetto all'insulina umana regolare. Tuttavia le eventuali differenze relativamente ad efficacia e sicurezza dell'insulina glulisina rispetto alle altre due insuline a rapida insorgenza d'azione (insulina aspart e lispro) devono ancora essere determinate.^{1,2}

ricependo le decisioni della Commissione Regionale sul Farmaco, la CTP **APPROVA** l'inserimento in PTO di insulina glulisina (APIDRA[®]).

Bibliografia:

1. *The Medical Letter* 48 del 24/04/06
2. *Revue Prescrire* 2006; 26 (272): 328-4

4. Rosiglitazone/metformina (Avandamet[®]) INSERIMENTO APPROVATO

Richieste inviate da:

- Dr. A. Baldini, Servizio di Diabetologia, Ospedale Estense- Azienda USL di Modena (richiesta del 29/05/2006, PG 46445/2006 del 5/6/2006).
- Dr.ssa A.V. Ciardullo, Servizio di Diabetologia, Ospedale di Carpi-Azienda USL di Modena
- Dr.ssa R. Cavani, Servizio di Diabetologia, Ospedale di Sassuolo-Azienda USL di Modena

Viene richiesto l'inserimento in PTO¹⁻⁹ con le seguenti motivazioni (**come da richiesta inoltrata alla Segreteria**):

"... La combinazione metformina/rosiglitazone portando ad un miglior controllo glicemico rispetto all'associazione metformina/sulfanilurea, comporta un dimostrato ritardo al ricorso alla terapia insulinica, stimato mediamente di 3,5 anni. Alcuni studi europei di costo efficacia di rosiglitazone in terapia combinata verso terapie convenzionali (metformina+ sulfonilurea) per il trattamento del

diabete mellito di tipo II dimostrano inoltre un miglior rapporto costo-beneficio per l'associazione precostituita metformina/rosiglitazone”.

Note della Segreteria Scientifica:

- **Indicazione terapeutica approvata:** trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente in quelli sovrappeso:
 - che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.
 - in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** centralizzata, rilasciata da EMEA aggiornata al 12/06/06
- **Costo al pubblico:**
 - 56 compresse 2mg/1g: €38,89
 - 56 compresse 4mg/1g: €59,45
 - 112 compresse 1mg/500mg: €38,89
 - 112 compresse 2mg/500mg: €59,45
- **Posologia:** la normale dose iniziale di Avandamet e' di 4 mg/die di rosiglitazone piu' 2000 mg/die di metformina cloridrato. Il rosiglitazone puo' essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata e' di 8 mg/2000 mg.
- Principi attivi con indicazione simile e già presenti in PTO

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
A10BA02	Metformina cloridrato	os	Trattamento del diabete mellito di tipo 2
A10BB01	Glibenclamide	os	Trattamento del diabete mellito di tipo 2
A10BB07	Glipizide	os	Trattamento del diabete mellito di tipo 2
A10BB08	Gliquidone	os	Trattamento del diabete mellito di tipo 2
A10BB09	Gliclazide	os	Trattamento del diabete mellito di tipo 2
A10BB49	Glisolamide	os	Diabete mellito dell'età matura chetoresistente senza complicazioni
A10BD01	Fenformina + Glibenclamide	os	Diabete mellito non insulino-dip.
A10BD02	Metformina + Glibenclamide	os	Diabete mellito non insulino-dip
A10BX02	Repaglinide	os	Trattamento del diabete mellito di tipo 2

- **Prontuario Terapeutico Regionale:** il medicinale è presente in PT Regionale; inoltre è stato pubblicato un Documento Regionale del 17/11/2005 che conclude:

“L'associazione precostituita rosiglitazone + metformina presenta un profilo di azione ed efficacia clinica del tutto sovrapponibile alla associazione estemporanea tra i due farmaci. La presenza di varie formulazioni di dosaggio permette una larga flessibilità di azione e la titolazione dei due prodotti fino all'ottenimento della dose efficace. Pertanto, la CRF raccomanda che questa associazione venga inclusa nel PTR 2005, con un regime di dispensazione analogo a quello dei glitazoni (A/PHT/PT).”¹

Avandamet® è una associazione a dose fissa tra rosiglitazone e metformina.²⁻⁴

Rosiglitazone fa parte della famiglia dei tiazolinedioni, molecole che si legano al recettore nucleare PPARγ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma) stimolando la trascrizione di geni sensibili all'insulina e coinvolti nel metabolismo lipidico e glucidico. La metformina è invece una biguanide che, inibendo a livello epatico sia la glicogenolisi che la gluconeogenesi, riduce la quantità di glucosio libero a livello ematico.

Le evidenze disponibili

Al momento non sono disponibili studi che abbiano valutato l'efficacia dell'associazione nei confronti di esiti clinicamente rilevanti quali la mortalità e la variazione del rischio cardiovascolare. Gli studi pubblicati hanno infatti valutato solo la variazione dei parametri glucidici (principalmente livelli di emoglobina glicosilata) e lipidici.

Sono disponibili alcuni RCT in doppio cieco che hanno confrontato l'efficacia dell'associazione rosigitazione + metformina versus metformina da sola o associata a placebo. Tutti gli studi hanno avuto una durata media di circa 6 mesi.

Due di questi hanno confrontato rosigitazione (4 e 8 mg/die) associato a metformina (2,5 g/die) con metformina (2,5 g/die) più placebo.^{5,6}

Nel primo studio (n=348),⁵ la terapia combinata metformina + rosigitazione 4 mg/die e metformina + rosigitazione 8 mg/die, dopo 26 settimane, ha ridotto l'emoglobina glicosilata rispettivamente dell'1% e del 1,2% rispetto alla sola metformina. Tra i pazienti che assumevano la dose più alta di rosigitazione, il 28% ha raggiunto un livello uguale o inferiore al 7%. La glicemia a digiuno è anch'essa diminuita significativamente nei due gruppi rosigitazione rispetto al gruppo metformina. I pazienti trattati con rosigitazione hanno presentato un aumento statisticamente significativo di peso rispetto ai pazienti trattati con la sola metformina (che al contrario sono calati di peso) ed una diminuzione statisticamente significativa dell'ematocrito e dell'emoglobinemia; si è inoltre osservato un aumento dell'incidenza di edema nei pazienti trattati con rosigitazione.

Nel secondo studio (n=116),⁶ nei pazienti trattati con l'associazione rosigitazione/metformina, dopo 26 settimane, i livelli medi di emoglobina glicosilata erano diminuiti dello 0,7% e 1,2% (rispettivamente con metformina associata a rosigitazione 2 mg x 2/die e con metformina associata a rosigitazione 4 mg x 2 mg/die) contro un aumento dello 0,3% nei pazienti assegnati alla sola metformina; si è osservata inoltre una riduzione significativa di altri parametri biochimici quali glicemia a digiuno, livelli di proteina C reattiva ma, d'altra parte, anche un aumento dei parametri lipidici (colesterolo totale, LDL e HDL) nei pazienti trattati con rosigitazione.⁶

Un terzo studio randomizzato,⁷ in doppio cieco, ha confrontato rosigitazione 8 mg + metformina 2 g in monosomministrazione giornaliera verso metformina 3 g/die in 568 pazienti con diabete di tipo 2. Dopo 6 mesi di terapia, il 54% dei pazienti trattati con rosigitazione più metformina ha raggiunto livelli di emoglobina glicosilata inferiori al 7% contro il 36% di quelli trattati con la sola metformina. L'utilizzo dell'associazione ha inoltre comportato una diminuzione statisticamente significativa della glicemia a digiuno del 18% in più rispetto alla sola metformina.

In un altro studio controllato, randomizzato, di condotto su 766 pazienti con diabete di tipo 2, la terapia combinata rosigitazione (8 mg/die) più metformina (1g/die) è risultata ugualmente efficace rispetto a 2 g/die di metformina nel miglioramento dei livelli di emoglobina glicosilata mentre si è dimostrata più efficace nella riduzione della glicemia a digiuno.⁸

Gli effetti collaterali riportati nel primo studio descritto⁵ sembrano essere confermati anche dagli studi successivi: all'utilizzo dell'associazione rosigitazione + metformina è associata una maggiore incidenza di alterazioni del profilo lipidico, di anemia, edema ipoglicemico ed aumento di peso rispetto all'impiego della sola metformina. E' inoltre noto che all'utilizzo di glicozoni può essere associato un aumento del rischio di insorgenza di scompenso cardiaco.

Pertanto, al momento appare non semplice stabilire il profilo beneficio/rischio dell'impiego di metformina + rosigitazione nel trattamento dell'iperglicemia nel diabete mellito di tipo 2, tuttavia

ricependo le decisioni della Commissione Regionale sul Farmaco, la CTP **APPROVA** l'inserimento in PTO dell'associazione rosigitazione/metformina (AVANDAMET®).

Bibliografia:

1. Scheda Rosigitazione + Metformina, Commissione regionale Farmaco (Regione Emilia-Romagna), novembre 2005
2. *Revue Prescrire* 2005; 25 (260): 245-253
3. *Informazione sui Farmaci* del 04/2006
4. *Drugs facts and comparison* (Rosigitazione maleate/Metformin)
5. Fonseca V et al. Effect of metformin and rosigitazione combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1695-702.
6. Gomez-Perez FJ et al. Efficacy and safety of rosigitazione plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:127-34

7. Bailey CJ et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27:1548-61.
8. Weissman P et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:2029-35

C. RICHIESTE DI TERIPARATIDE

1. Richiesta di autorizzazione ad iniziare la terapia in una paziente (___, richiesta 17_2006) inviata dal Dott. Bernini, Reumatologia AO –Policlinico. Richiesta pervenuta il 16/06/06 (PG 50637/2006).
La richiesta è conforme alle indicazioni della CTP quindi la Segreteria Scientifica ne propone l'approvazione. **RICHIESTA APPROVATA**
2. Richiesta di autorizzazione ad iniziare la terapia in una paziente (___, richiesta 18_2006) inviata da dr.ssa AV Ciardullo, Medicina I Ospedale di Carpi. Richiesta pervenuta il 21/06/06 (PG 52079/2006).
La paziente risulta essere stata trattata da circa 7 anni con acido clodronico im (non previsto dalla nota 79 bis) e non presenta fattori di rischio associati a basso BMD. **RICHIESTA APPROVATA**

D. DALLA SEGRETERIA

Linee Guida Profilassi TVP

E' stata ribadita dalla Dr.ssa Marata l'impossibilità di proseguire con il gruppo di lavoro. Tale gruppo è progressivamente divenuto non rappresentativo in quanto numerosi membri si sono dimessi dal gruppo per cambio di attività o di Azienda.

E' stata predisposta la bozza della lettera da inoltrare all'attenzione della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

Dati di utilizzo anestetici

Al fine di avere un quadro il più completo possibile sull'impiego dei farmaci miorilassanti in anestesia, la Commissione Terapeutica Provinciale di Modena aveva chiesto di predisporre per i farmaci miorilassanti presenti in PTO uno schema riassuntivo in cui fossero indicate per ciascuno di loro:

- le indicazioni specifiche d'uso nei Vostri Reparti e
- le previsioni di utilizzo per l'anno 2006.

La lettera era stata spedita all'attenzione del dr. M.Rambaldi (Anestesia e Rianimazione, Nuovo Ospedale S.Agostino-Estense) e del dr. A.Tassi (Anestesia e Rianimazione, Az. Ospedaliero-Universitaria, Modena) con PG 37429 del 08/05/2006.

Di seguito (in allegato) riportiamo un breve schema rispetto alle indicazioni registrate e a quanto riportato dal Dr. Rambaldi.

Lettera di richiesta di relazione sull'utilizzo fuori indicazione di rituximab (Mabthera®)

E' stata inviata all'attenzione del prof. C. Ferri facendo seguito alla nostra autorizzazione (08/05/06) relativamente all'utilizzo fuori indicazione di rituximab in una sua paziente affetta da morbo di Basedow e oftalmopatia basedowiana severa. La CTP chiede di inviare una relazione scritta (ad un mese di terapia) sull'andamento del trattamento e sullo stato di salute attuale della paziente.

Calendario per le date estive della Commissione Terapeutica

Lettera alla CRF per la carmustina impianto

La Segreteria scientifica della CTP propone una bozza di lettera da inviare all'attenzione della Commissione Regionale del Farmaco (e p.c. alle Direzioni sanitarie e generali di entrambe le Aziende) come stabilito durante la precedente riunione della CTP.

E. DALLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Approvazione del documento relativo al farmaco “Imiquimod” nella seduta CRF del 25 maggio 2006 (inoltrata da parte della segreteria Scientifica il 21/06/06)

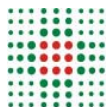
In primo piano: farmaci discussi durante la riunione del 25 maggio us.

La riunione è terminata alle ore 17:00.

Prof. Nicola Carulli - Presidente
Commissione Terapeutica Provinciale

Dr.ssa Susanna Maltoni - Segreteria Scientifica
Commissione Terapeutica Provinciale

ATC5	Principio attivo	Nome commerciale	Indic. registrata	Utilizzo dr. M.Rambaldi	Utilizzo dr. A.Tassi
M03AB01	suxametonio cloruro	Midarine fle 100 mg /2ml	<p>Miorilassante per facilitare l'intubazione endotracheale, la ventilazione meccanica ed una vasta gamma di manovre chirurgiche ed ostetriche.</p> <p>Midarine può anche essere usato per ridurre l'intensità delle contrazioni muscolari durante la terapia convulsiva (elettrica o farmacologica).</p>	Viene utilizzato di raro solo in urgenza a fronte di possibili problemi di intubazione	
M03AC01	pancuronio bromuro	Pavulon fle 2 ml 4 mg	Coadiuvante nell'anestesia chirurgica nell'adulto e nel bambino per ottenere il rilassamento muscolare in maniera da facilitare le manovre operatorie nel corso dell'intervento	Non viene più utilizzato da diversi anni	
M03AC03	vecuronio bromuro	Norcuron 10 mg	Coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione endotracheale ed ottenere un miorilassamento nel corso dell'intervento chirurgico.	Attualmente viene utilizzato, anche se in quantità modesta, ma ha la importante caratteristica di non richiedere la conservazione in frigorifero pertanto è ideale per la gestione dei carrelli o delle borse dell'emergenza.	



M03AC04	atracurio besilato	Tracrium fle 25 mg, 50 mg	In anestesia per facilitare l'intubazione tracheale e per ottenere il rilasciamento muscolare in un vasto ambito di procedure chirurgiche che lo richiedono e nella ventilazione controllata . (anche in pazienti ricoverati presso Unità di Terapia Intensiva). Mantenimento del rilasciamento muscolare durante l'intervento di taglio cesareo.	In gran parte sostituito dal Cisatracurio (decisamente meno istamino liberatore) viene ancora utilizzato in emergenza (onset migliore con minor tempo di intubazione) e negli interventi di breve durata.	
M03AC10	mivacurio cloruro (inserito il 01/02/2006)	Mivacron 2mg/ml 5 ml, 10 ml	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.	È il curaro più utilizzato attualmente in sala operatoria in particolare negli interventi medio lunghi .	
M03AC11	cisatracurio besilato	Nimbex 2mg/ml 2.5 ml, 5 ml	Ampia gamma di proc. chir. e in TI. È associato all'anestesia gen. o alla sedazione nella TI, per rilasciare la m.scheletrica e facilitare l'intubazione tracheale e la respirazione artificiale.	Ha un utilizzo più limitato, per le sue caratteristiche farmacocinetiche lo si usa principalmente nei piccoli interventi in NORA (in particolare in endoscopia operativa) e verrà in questo ambito indicato come il curaro di scelta nelle nostre procedure.	