

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

**OGGETTO: Verbale riunione 23/02/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord**

**Presenti:** Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Giovanni Bologna, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centeraro, Giorgio Cioni, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Nicola Magrini, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

**Assenti:** Lina Bianconi, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Carlo Coscelli, Mauro De Rosa, Giuseppe Longo, Giovanni Pedretti.

Sono presenti Irene Bosoni, Enrico Damonti, Lisa Daya, Antonia Del Bue, Federica Gradellini e Anna Zuccheri in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 23 febbraio alle ore 14.30 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia, con il seguente ordine del giorno:

- I. Approvazione del verbale della riunione del 26 gennaio 2010**
- II. Valutazione della bozza del consenso informato per la prescrizione di misoprostolo**
- III. Stato di avanzamento dei lavori e presentazione del lavoro fatto per il Prontuario Terapeutico AVEN:**
  - *classe ATC N – Sistema Nervoso*
- IV. Valutazione della richieste di inserimento dei seguenti principi attivi:**
  - fentanil in formulazione transdermica
  - idromorfone
  - fentanil in formulazione transmucosale
  - etravirina
- V. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci**
- VI. Presentazione dei dati complessivi dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica**
- VII. Varie ed eventuali**

Prima di iniziare la riunione viene comunicato ai presenti che il Dr. Alberici, il Prof. Carulli ed il Dr. Cironi cessano la loro attività per pensionamento; verrà pertanto chiesto alle Aziende Sanitarie AUSL di Modena ed AUSL di Piacenza di individuare i clinici che prenderanno il loro posto nella CF AVEN.

#### **I. Approvazione del verbale della riunione del 23 febbraio 2010**

Il verbale viene approvato all'unanimità.

#### **II. Valutazione della bozza del consenso informato per la prescrizione di misoprostolo**

Viene analizzata la bozza del consenso informato per la prescrizione off label di misoprostolo, in associazione a mifepristone, a completamento dell'IVG farmacologica; rispetto al modello regionale è stata ampliata la sezione dedicata al misoprotolo in modo tale da fornire maggiori informazioni alla paziente.

La Commissione approva il consenso informato proposto e decide di allegarlo al verbale della riunione del 26 gennaio us in modo che venga diffuso insieme alla decisione di approvare l'impiego off label del misoprostolo.

Viene inoltre deciso di inserire in PT AVEN il principio attivo **mifepristone** (MIFEGYNE®) in coerenza con l'inserimento in PTR da parte della CRF e al fine di poter applicare il documento tecnico scientifico "Profilo di assistenza per la donna che richiede l'IVG medica" elaborato dal gruppo di lavoro afferente alla Commissione Nascita di cui alla DGR 1013/2009 ed allegato alla nota PG/2009/294321 del 24 dicembre 2009 inviata dall'Assessore Giovanni Bissoni ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna.

#### **III. Stato di avanzamento dei lavori e presentazione del lavoro fatto per il PT AVEN:**

**Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord – Segreteria Scientifica**

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La Segreteria Scientifica ha elaborato una bozza del PT AVEN per la **classe ATC N – Sistema Nervoso**. Dall'analisi del documento le principali decisioni assunte dalla CF AVEN sono le seguenti:

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

- *propofol* nella formulazione in siringa esclusivamente per le sale operatorie;
- tra gli *antiemcranici* si decide di inserire in PT AVEN solamente il sumatriptan succinato nella formulazione orale e sc;
- *levodopa/carbidopa/entacapone*
- *vigabatin*
- *felbamato*
- *pilocarpina*;

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

- *isoflurano*: in accordo con quanto riportato nel PTR che raccomanda di scegliere tra i tre principi attivi isoflurano, desflurano e sevoflurano;
- *ossicodone/paracetamolo* in quanto non è presente in PTR;

**c. si decide di approfondire la valutazione di:**

- *sufentanil*, *droperidolo* e *levobupivacaina* da parte del gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci anestetici;
- *pramipexolo* e *cabergolina* da parte del gruppo di lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci neurologici/psichiatrici;
- *buprenorfina* in *cerotto transdermico* da parte della CF AVEN.

La Segreteria Scientifica inoltre segnala un consumo di oltre 150.000 capsule del principio attivo **pregabalin (Lyrica®)** in tutta l'Area Vasta Emilia Nord nel periodo compreso tra gennaio e settembre 2009, malgrado tale principio attivo non sia presente ne in PTR ne nei Prontuari delle Province AVEN.

Per quanto riguarda i farmaci *Psicolettici* (classe N05) e *Psicoanalettici* (classe N06) la CF AVEN ha deciso di rimandarne la valutazione dato che non è presente lo specialista in Psichiatria.

Oltre all'analisi dell'intera classe, sono state prese in considerazione le richieste di inserimento dei principi attivi **levodopa/carbidopa nella formulazione in gel gastrointestinale e tolcapone**.

In dettaglio:

**- Levodopa/carbidopa in gel gastrointestinale**

**PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Duodopa® gel gastrointestinale 20 mg/ml + 5 mg/ml 7 sacche da 100 ml; N04BA02

Classe SSN H RRI su prescrizione specialistica da parte di un neurologo

Richiesta inviata da:

Dr. F. Valzania, Clinica Neurologica del Dipartimento di Neuroscienze dell'Azienda USL di Modena

Impiego proposto: malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

Motivazioni alla base della richiesta: trattamento della fase avanzata di malattia non gestibile con la terapia convenzionale.

La formulazione in gel intestinale dell'associazione levodopa/carbidopa non è presente in PTR.

I pochi dati di efficacia di disponibili e l'esiguo numero di pazienti che si prevedono di trattare annualmente nella Provincia di Modena (al massimo 3 pazienti all'anno) hanno portato

la Commissione ad esprimere un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inviare la richiesta di inserimento della associazione Levodopa/carbidopa in gel gastrointestinale in Prontuario Terapeutico Regionale.

La CF AVEN sottolinea inoltre che, solo in assenza di adeguate alternative terapeutiche, la prescrizione dell'associazione in gel gastrointestinale per singoli pazienti potrà essere autorizzata dal Nucleo Operativo della Provincia in cui lavora il clinico che intenda prescrivere il farmaco.

**Bibliografia:**

1. Duodopa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

**- Tolcapone PARERE NON FAVOREVOLE AD INVIARE LA RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR**

Tasmar® 100 compresse 100 mg; Classe SSN A; N04BX01

Richiesta inviata da:

Dr. Gabriele Greco, U.O. Neurologia dell'Ospedale Ramazzini di Carpi dell'Azienda USL di Modena

Impiego proposto: pazienti con morbo di Parkinson responsivo alla L-dopa e con fluttuazioni motorie, in associazione con L- Dopa/benserazide o L-Dopa/carbidopa alla dose di 100 mg x3/die.

Motivazioni alla base della richiesta: opzione terapeutica ulteriore che migliora la sintomatologia riferibile a fluttuazioni motorie, aumentando la durata delle fasi "on" e riducendo le fasi "off".

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Il principio attivo tolcapone non è presente in PTR, in quanto nella seduta del 22 marzo 2007 la CRF non ne aveva approvato l'inserimento con la seguente motivazione: "...anche in considerazione della recente adozione nel PTR della rasagilina (che si pone come alternativa terapeutica all'entacapone nei pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di fine dose, vedi Scheda CRF), la CRF non raccomanda l'inclusione del tolcapone nel PTR". Rispetto alla scheda prodotta dalla CRF ed alla bibliografia in essa riportata, la Segreteria Scientifica non ha reperito nuovi elementi che giustifichino una rivalutazione del principio attivo tolcapone da parte della CF AVEN e della CRF.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

non essendo state reperite nuove evidenze che giustifichino una rivalutazione delle motivazioni per le quali il principio attivo tolcapone non era stato inserito nel PTR, la Commissione esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inviare la richiesta di inserimento di tolcapone in Prontuario Terapeutico Regionale.

### Bibliografia:

1. Tasmar. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Scheda di valutazione del farmaco Tolcapone prodotta dalla CRF (marzo 2007)  
([http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza\\_farmaceutica/prontuario\\_rer/PTR/3\\_allegati/046\\_tolcapone.pdf](http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/prontuario_rer/PTR/3_allegati/046_tolcapone.pdf))

### IV. Valutazione della richieste di inserimento dei seguenti principi attivi:

#### - fentanil in nuova formulazione transdermica **NON APPROVATO**

Matrifen® 3 cerotti transdermici 12 mcg/h, 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h e 100 mcg/h;  
classe A Tab. II D; N02AB03

Le richieste pervenute sono due; la prima firmata da:

- Dr. Maurizio Leccabue, U.O. Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Prof. Guido Fanelli, U.O. 2° Servizio Anestesia e Rianimazione e Terapia Antalgica dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Dr. Andrea Ardizzoni, U.O. Oncologia Medica dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma
- Dr. Giancarlo Izzi, Dip. Materno Infantile, Pediatria e Oncoematologia dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma

La seconda dal Prof. L. Piccinini, U.O. Terapie Palliative/Hospice dell'Az. Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena.

L'indicazione proposta è il "trattamento del dolore severo cronico che può essere trattato adeguatamente solo con analgesici oppiacei" che coincide con l'indicazione registrata.

Le motivazioni cliniche:

- in una richiesta: "Le LG ESMO 2008 indicano per il fentanil transdermico 12 mcg/h quale dose iniziale nei pazienti naive, in accordo con quanto riportato in scheda tecnica. In questa si specifica inoltre che il dosaggio iniziale non deve superare i 25 mcg/h e che il cerotto da 12 mcg/h è appropriato per l'aggiustamento dei dosaggi, specie nell'ambito delle dosi più basse";
  - nella seconda richiesta "[...] La regolarità dell'assunzione nel tempo e la copertura di tutto l'arco delle 24 ore sono elementi fondamentali per un adeguato controllo del dolore". "Le formulazioni transdermiche garantiscono un rilascio controllato e protratto nel tempo del principio attivo ed una lunga durata d'azione."
- In entrambe le richieste è specificato che la specialità medicinale richiesta è Matrifen.

### Note della Segreteria Scientifica:

Fentanil è un oppioide sintetico, agonista puro dei recettori mu, che per la sua elevata liposolubilità può essere impiegato per via transdermica; tale formulazione è già presente in PTR ed in tutti i PT AVEN.

Nelle Aziende Sanitarie AVEN la specialità medicinale disponibile è Durogesic® che nel 2009 si è aggiudicato la Gara Farmaci indetta da Intercent-ER.

Durogesic® è indicato nel trattamento del dolore cronico da cancro e del dolore ribelle che necessita di un'analgesia a base di sostanze oppiacee ed è disponibile ai dosaggi 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h e 100 mcg/h.

La specialità medicinale Matrifen® è stata autorizzata con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia da giugno 2008.

L'indicazione registrata è "dolore severo cronico, che può essere trattato adeguatamente solo con analgesici oppiacei".<sup>1</sup>

Posologia: i cerotti transdermici rilasciano il principio attivo in 72 ore. La velocità di rilascio è 12, 25, 50, 75 e 100 mcg /ora e la corrispondente superficie attiva è 4,2 8,4- 16,8- 25,2 e 33,6 cm<sup>2</sup>.

Nella scheda tecnica è riportata la posologia per i pazienti pediatrici che tollerano gli oppiacei (2 - 16 anni) che stanno già ricevendo un prodotto a dose equivalente a 30 mg di morfina al giorno.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La formulazione in cerotto transdermico oggetto della valutazione è una matrice differente da quelle attualmente in commercio in quanto è a 5 strati e membrana di controllo (rate controller) contenente fentanil. Secondo la Ditta produttrice questo sistema consentirebbe di mantenere costanti le concentrazioni sieriche di fentanil durante le 72 ore in misura maggiore rispetto agli altri cerotti di fentanil a serbatoio o a matrice standard. Il cerotto non deve essere diviso o tagliato.

È controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, non deve essere utilizzato nella terapia del dolore acuto o postoperatorio poiché non vi è la possibilità di una determinazione del giusto dosaggio a breve termine e a causa della possibilità di depressione respiratoria potenzialmente letale, in caso di severa compromissione del SNC e nel trattamento concomitante di inibitori MAO o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con MAO inibitori.<sup>1</sup>

Esistono anche altri farmaci che dispongono della formulazione da 12 mcg/h: Quatrofen® e Fentanil Ratio. Quatrofen® e Matrifen® sono prodotti dalla stessa ditta (Nycomed) ma commercializzati da due diverse aziende farmaceutiche (Grunental Formenti e Marvecspharma).

Considerando la dose di 25 mcg/h, il costo di un cerotto di Durogesic® è di 0,44 € (prezzo ottenuto in gara con uno sconto del 86%) mentre il costo di un cerotto di Matrifen®/Quatrofen® è di 2,8 € (prezzo ex-factory).

### Analisi delle evidenze disponibili:

Tenendo presenti le motivazioni indicate nella richiesta di valutazione della specialità medicinale Matrifen®, l'analisi delle evidenze disponibili è stata condotta a partire dalle Linee Guida ESMO del 2008 citate dai richiedenti.

Tali LG indicano la morfina come il farmaco più comunemente usato ed il fentanil transdermico da riservare ai pazienti con dolore stabile già trattati con oppioidi, soprattutto quando non siano in grado di assumere terapia orale, in presenza di scarsa compliance o di scarsa tolleranza alla morfina.

In particolare, per quanto riguarda il dosaggio 12 mcg/ora di fentanil in cerotto transdermico viene indicata dalle LG ESMO come la dose iniziale da impiegare nei pazienti che non sono stati pretrattati ma una nota della LG specifica chiaramente che di norma il fentanil in formulazione transdermica non debba essere impiegato all'inizio della terapia con oppiacei.<sup>2</sup>

Per quanto riguarda il profilo farmacocinetico è stato analizzato uno studio in aperto, cross over su 24 volontari sani, pretrattati con naltrexone nei 5 giorni precedenti la somministrazione di fentanil transdermico (100 mcg/h); tale studio ha dimostrato la sostanziale sovrapposibilità per i principali parametri farmacocinetici (AUC, C max, T ½ e T max) tra la matrice a 5 strati di Matrifen®/Quatrofen® ed il sistema a serbatoio di Durogesic®, che non è più in commercio in quanto è attualmente disponibile il sistema a matrice.<sup>3</sup>

L'efficacia della matrice a 5 strati è stata valutata in un RCT, in aperto, condotto in centri per il dolore, unità palliative o reparti di anestesia di 7 paesi europei.<sup>4</sup>

Lo studio aveva lo scopo di dimostrare la non inferiorità della nuova matrice a 5 strati di fentanil rispetto alla terapia standard rappresentata da fentanil a serbatoio, fentanil a matrice e terapia orale con oppioidi: non è specificato quali siano i principi attivi impiegati nella terapia orale e a quale dose.

Sono stati arruolati 220 pazienti adulti affetti da dolore cronico oncologico che necessitavano della terapia con oppioidi per almeno 30 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la nuova matrice "FITpatch" (Fentanyl Improved Transdermal patch) (117 pz) oppure la terapia standard (103 pz) per 30 giorni.

L'endpoint primario dello studio è l'area sotto la curva (AUC) dell'intensità del dolore, espressa come percentuale ed è stata calcolata partendo dalla valutazione quantitativa dell'intensità del dolore attraverso l'impiego di una scala numerica (NRS) dalla visita 2.

Principali risultati: hanno completato lo studio 170 pazienti, in quanto 50 pazienti hanno interrotto a causa di eventi avversi (26 pz), ritiro del consenso (10 pz), altri motivi (decesso, ospedalizzazione, ricovero in altra struttura, ecc...).

La non inferiorità della matrice a 5 strati è stata dimostrata sia nella popolazione ITT sia nella PP.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, la frequenza ed il tipo di eventi avversi sono sovrapposibili a quelli degli altri oppioidi: nausea, stipsi, ecc...

### Discussione:

Dalla discussione emerge innanzitutto l'esigenza di sottolineare, prima di entrare nel merito delle evidenze sopradescritte, che le principali linee guida, comprese le raccomandazioni ESMO 2008 citate dai richiedenti, sottolineano che la via transdermica non rappresenta la via di somministrazione di prima scelta per il controllo del dolore cronico severo. Infatti è stato più volte sottolineato che la scelta della dose iniziale di fentanil nella formulazione transdermica dipende dalla dose di oppioide somministrata in precedenza.

In termini di efficacia, l'analisi dell'unico RCT disponibile ha dimostrato che la matrice a 5 strati di Matrifen è non inferiore alla terapia standard che comprendeva anche la matrice di Durogesic, che è la specialità medicinale già disponibile nei PT AVEN. Anche dal punto di vista farmacocinetico, il profilo è risultato essere sovrapposibile. L'unica sostanziale differenza emersa è rappresentata dal fatto che Matrifen possiede il dosaggio 12 mcg/ora e la possibilità di impiego in ambito pediatrico (2 - 16 anni).

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Dato che fentanil nella formulazione transdermica non dovrebbe essere impiegato per la titolazione della dose, il cerotto da 12 mcg/ora appare utile solamente nella popolazione pediatrica per la quale sono necessari dosaggi di oppioidi inferiori rispetto alla popolazione adulta.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

alla luce delle considerazioni sopraesposte, non essendo state reperite evidenze che giustifichino l'impiego di una nuova matrice di fentanil in formulazione transdermica rispetto a quella già disponibile, la Commissione del Farmaco AVEN esprime un **PARERE NON FAVOREVOLE** ad inserire in PT AVEN la matrice a 5 strati di fentanil transdermico (Matrifen).

Potrà essere eventualmente valutato a livello locale l'acquisto di un piccolo quantitativo di farmaco alla dose di 12 mcg/ora per le UU.OO. di pediatria.

### Bibliografia:

1. Matrifen. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Jost L. e Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2008; ii119 - 121
3. Marier J.F. et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *Br J of Clin Pharmacol* 2006; 63:1: 121-24
4. Kress H.G. et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Management* 2008; 36(3): 268 - 79

### - idromorfone **APPROVATO**

Jurnista® compresse a rilascio prolungato 4 mg, 8 mg, 16 mg e 32 mg; classe A Tab. II D; N02AA03

Richiesta inviata da:

- Dr.ssa Raffaella Bertè, U.O. Oncologia Medica dell'Ospedale "Guglielmo da Saliceto" dell'Az. USL di Piacenza
- Dr. Maurizio Leccabue U.O. Terapia Antalgica - Dip. Anestesia e Rianimazione dell'Az. Ospedaliero Universitaria di Parma
- Dr. Ermanno Rondini, U.O. Oncologia dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia
- Dr.ssa Giovanna Vasini, U.O. Oncologia Medica dell'Az. Ospedaliero Universitaria di Parma

Le richieste, pervenute tra dicembre 2009 e gennaio 2010, sono identiche e l'indicazione proposta è il "trattamento del dolore intenso" che coincide con l'indicazione registrata. Le motivazioni cliniche: "Idromorfone è l'unico analgesico oppiaceo orale in monosomministrazione attualmente disponibile e risulta un'opzione terapeutica utile per raggiungere un più costante controllo del dolore e per migliorare l'aderenza alla terapia e la compliance a lungo termine".

### Note della Segreteria Scientifica:

L'idromorfone è un oppioide semisintetico ed è disponibile in Italia sotto forma di compresse che, grazie ad un sistema di rilascio modificato (definito push-pull) consentono una mono-somministrazione giornaliera.<sup>1</sup> La formulazione presente in Italia è diversa da quella che è stata ritirata dal commercio negli USA a causa di casi di intossicazione verificatisi in pazienti che avevano assunto contemporaneamente idromorfone e alcool.<sup>2,3</sup> E' stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia dal luglio 2007 (il dosaggio da 4 mg è entrato in commercio nel maggio 2009) con l'indicazione nel "trattamento del dolore intenso".

Posologia: le compresse devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere masticate, divise o frantumate. Nei pazienti non in terapia con oppiacei, la dose iniziale è di 8 mg ogni 24 ore, da aumentare in funzione della risposta analgesica. Alcuni pazienti potrebbero beneficiare di una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno per aumentarne la tollerabilità. Nei pazienti in terapia con analgesici oppiacei, la dose iniziale deve basarsi sul precedente dosaggio giornaliero di oppiacei, adottando dosi equianalgesiche standard. La somministrazione dell'idromorfone in un paziente naive, necessita come per tutti gli oppioidi maggiori, di titolazione; poiché in Italia non è disponibile idromorfone a rilascio immediato si dovrà ricorrere alla morfina orale per poi passare alla dose giornaliera di idromorfone a rilascio prolungato.

Idromorfone è un 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/die) è consigliabile in pazienti già precedentemente trattati con almeno 40 mg di morfina o almeno 20 di ossicodone per via orale e nelle 24 ore.<sup>1</sup>

E' controindicato nel trattamento del dolore acuto o post-operatorio, nei pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta, pazienti con insufficienza respiratoria, nel trattamento concomitante con buprenorfina, o pentazocina, nei pazienti con stato asmatico e nel trattamento concomitante con inibitori della MAO o entro 14 giorni dall'interruzione della terapia.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Per quanto riguarda la terapia orale, la terapia di riferimento per il trattamento del dolore cronico da moderato a severo è costituita dalla morfina orale presente in tutti i PTP dell'AVEN.

Gli altri oppioidi maggiori (tra cui l'idromorfone) vengono considerati come opzioni terapeutiche aggiuntive nel caso in cui la terapia con morfina non permetta di raggiungere un buon grado di analgesia senza che aumentino eccessivamente gli effetti collaterali (stipsi, sedazione, nausea e vomito).

Idromorfone è stato inserito in PTR nella riunione del 23/04/2009 ed è stata prodotta una scheda di valutazione del farmaco da parte della CRF (aggiornata a luglio 2009 in conseguenza all'immissione in commercio del dosaggio da 4 mg). Nella scheda della CRF nelle conclusioni è riportato che *"l'idromorfone non debba essere considerato di prima scelta nel trattamento del dolore cronico da moderato a severo per il quale il farmaco di riferimento rimane la morfina orale. Tuttavia l'idromorfone orale a rilascio controllato può costituire un'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 da parte del paziente; pertanto se ne dispone l'inserimento in PTR"*.<sup>4</sup>

A livello AVEN è presente solamente nel PT di Modena; a Reggio Emilia ne era stato rifiutato l'inserimento *"[...]in quanto sono disponibili in PTP valide alternative terapeutiche, rispetto alle quali l'idromorfone non presenta vantaggi clinicamente rilevanti"*.

Prendendo in considerazione le dosi equianalgesiche, il costo di 20 – 30 mg di morfina orale è di circa 0,31 – 0,28 €, il costo di 15 mg di ossicodone è di circa 0,78 € (calcolati sulla base dei prezzi ottenuti con la Gara Farmaci aggiudicata da Intercent-ER nel 2009) ed il costo di 4 – 10 mg di idromorfone è di circa 0,67 – 1,34 € (calcolato sulla base del prezzo ex-factory).

### Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica è stata condotta impiegando le banche dati Medline e Cochrane Library: 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.

E' stata reperita una Revisione Sistemica Cochrane (l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è del novembre 2006) che ha incluso 48 RCT per un totale di 3510 pazienti: solamente 12 studi (989 pazienti) hanno valutato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico (prevalentemente oncologico).<sup>7</sup>

In questi 12 studi di piccole dimensioni (da 8 a 217 pz arruolati) idromorfone è stato confrontato verso altri analgesici (morfina im, morfina os a rilascio prolungato, ossicodone os a rilascio controllato) e sono stati anche confrontati diversi dosaggi di idromorfone tra loro (7 studi); in nove RCT è stato adoperato un disegno cross over.

L'endpoint primario della maggior parte degli studi era la misurazione dell'intensità del dolore secondo scale analogiche visive.

I risultati della revisione non hanno evidenziato sostanziali vantaggi dell'idromorfone rispetto ai trattamenti di controllo in termini di efficacia analgesica, effetti collaterali e preferenze dei pazienti.

Nelle conclusioni gli autori della revisione sottolineano che l'idromorfone può essere una alternativa alla morfina orale che rimane comunque l'opzione di prima scelta.

Successivamente alla revisione sono stati pubblicati due RCT che hanno valutato idromorfone nel dolore cronico.

Un RCT, multicentrico, in doppio cieco ha valutato l'efficacia dell'idromorfone rispetto a quella della morfina orale in 200 pazienti con dolore da cancro che richiedevano dosi giornaliere di morfina orale  $\leq 540$  mg.<sup>8</sup>

Si tratta di un RCT di equivalenza che prevedeva una prima fase di titolazione della durata di 2-9 giorni, in cui i pazienti assegnati a ciascun gruppo ricevevano rispettivamente idromorfone o morfina a rilascio immediato ogni 6 ore ed una fase successiva di 10-15 giorni (alla quale hanno partecipato 163 pazienti) in cui ricevevano rispettivamente idromorfone in formulazione OROS® push-pull o morfina a rilascio controllato.

I pazienti sono stati trattati mediamente per 24 giorni.

Le formulazioni a rilascio immediato di idromorfone e morfina sono risultate equivalenti nel controllo del dolore (misurato come "peggior dolore nelle ultime 24 ore").

Per quanto riguarda la seconda fase dello studio, l'idromorfone a rilascio prolungato (somministrato ogni 24 ore) confrontato con morfina nella formulazione a rilascio ritardato (somministrata ogni 12 ore) non ha raggiunto i criteri statistici per dimostrare l'equivalenza (-0,8; IC95%: da -1,6 a -0,01 quando il margine di equivalenza stabilito era + 1,5); l'intervallo di confidenza cade però completamente nel quadrante favorevole all'idromorfone.

L'altro RCT è uno studio in aperto, di non inferiorità, condotto su 138 pazienti con dolore osteoarticolare da moderato a grave per lo più a carico del ginocchio, con una fase di titolazione di 2 settimane.<sup>9</sup>

Principali risultati: idromorfone orale a lento rilascio in monosomministrazione (dose finale 15,8 mg/die) si è dimostrato non-inferiore a ossicodone a cessione protratta somministrato ogni 12 ore (dose finale 24 mg/die), nei diversi parametri di efficacia adottati (registrazione giornaliera del dolore da parte del paziente, valutazione clinica su scale validate da parte degli sperimentatori) nell'arco dei 28 giorni di osservazione.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

A dosi equianalgesciche, il profilo di sicurezza dell'idromorfone è 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.

E' opportuno informare il paziente che l'involucro indissolubile della compressa (parte del sistema Oros®) viene eliminato immodificato con le feci. <sup>1</sup>

### Discussione:

Dalla discussione emergono i seguenti punti:

- le evidenze disponibili hanno dimostrato che idromorfone ha un profilo di efficacia e sicurezza simile a quello degli altri oppioidi nel trattamento del dolore cronico intenso;
- tali evidenze però non consentono di considerare idromorfone di prima scelta nel trattamento del dolore cronico da moderato a severo per il quale il farmaco di riferimento rimane la morfina orale, presente in tutti i PT AVEN;
- idromorfone non può essere impiegato nel trattamento del dolore acuto o post-operatorio;
- la formulazione a rilascio prolungato di idromorfone presenta il vantaggio della monosomministrazione giornaliera.

Sulla base delle informazioni e delle evidenze sopra esposte, i presenti concordano che idromorfone possa costituire una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti affetti da dolore cronico di tipo severo.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

ribadendo l'importanza di limitare l'uso delle formulazioni transdermiche solo ai casi strettamente necessari e tenendo conto del fenomeno della morfinafobia, la CF AVEN ritiene opportuno rendere disponibile un'ulteriore oppioide per via orale.

Alla luce delle considerazioni sopraesposte, la Commissione del Farmaco AVEN esprime **PARERE**

**FAVOREVOLE** all'inserimento nel Prontuario Terapeutico AVEN di idromorfone nel trattamento del dolore cronico intenso in accordo con quanto stabilito e approvato dalla CRF ovvero ritenendo che possa costituire un'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.

### Bibliografia:

- Jurnista. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Idromorfone. Informazioni sui farmaci, dicembre 2007
- FDA Public Health Advisory. Suspended Marketing of Palladone (hydromorphone hydrochloride, extended release capsules). Giugno 2005. Disponibile on line al sito <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/palladone.htm> (ultimo accesso gennaio 2010)
- Idromorfone. Scheda CRF (aprile - luglio 2009)
- Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British journal of cancer. 2001; 84:587-93
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447
- 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
- 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.

### - fentanil in formulazione transmucosale

Per ragioni di tempo si decide di rimandare la valutazione di fentanil in formulazione transmucosale alla prossima riunione.

### - etravirina **APPROVATO**

Intelence® 120 compresse 100 mg; classe H RNRL ; J05AG04

Richiesta inviata da:

- Dr. E. Barchi, U.O. Malattie infettive dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia
- Prof. R. Esposito, Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali dell'Az. Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

L'indicazione proposta coincide con l'indicazione registrata ovvero "in associazione a un Inibitore della Proteasi (IP) potenziato e ad altri antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali".

Le motivazioni alla base della richiesta sono le seguenti: "Nonostante l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace, Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), abbia ridotto sensibilmente la morbosità e

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

letalità legata all'AIDS, attualmente esiste ancora una fascia di pazienti in cui i trattamenti antiretrovirali (ARV) attuali non hanno successo. Una terapia sub-ottimale può essere causata da molteplici fattori, che spaziano tra resistenza virale, scarsa aderenza alla terapia, problemi di tollerabilità, interazioni farmacologiche. [...]Lo sviluppo di nuovi ARV deve generare molecole in grado di essere efficaci su virus che presentano un alto livello di mutazioni, cioè ad alta resistenza; ciò rappresenta il requisito necessario per ottenere una terapia efficace a lungo termine e per non compromettere l'efficacia degli altri componenti del regime ARV".

Nel Regolamento della CF AVEN è riportato che *"E' necessaria la presenza dello specialista di competenza, in relazione al farmaco oggetto di discussione e di un farmaco-epidemiologo. In caso di assenza di uno specialista di riferimento per l'argomento trattato questo verrà rinviato alla riunione successiva"*.

Dato che il Dr. Alberici, specialista in Malattie Infettive, si è dimesso dalla CF AVEN perché andrà in pensione il 1 marzo 2010, in assenza di un suo sostituto e per poter procedere alla valutazione di questo principio attivo nel rispetto di quanto stabilito nel Regolamento è stato invitato il Prof. Esposito, Direttore della Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, in qualità di componente del Gruppo di Lavoro AVEN per la valutazione dei farmaci antimicrobici e antibatterici.

### Note della Segreteria Scientifica:

Etravirina è un antivirale che appartiene alla classe terapeutica degli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). E' una molecola a struttura diarilpirimidinica che si lega direttamente alla trascrittasi inversa e blocca le attività della DNA polimerasi RNA-dipendente e DNA-dipendente provocando la distruzione del sito catalitico dell'enzima.

L'EMA ha autorizzato la sua immissione in commercio nell'agosto 2008 mediante una "conditional approval" ovvero di un'autorizzazione provvisoria della durata di 12 mesi (rinnovata il 03/08/2009 per un ulteriore anno) e condizionata dal fatto che sono necessari ulteriori dati derivanti da studi clinici per poter esprimere un parere definitivo.

In Italia è stata immessa in commercio nel luglio 2009 con l'indicazione "in associazione a un Inibitore della Proteasi (IP) potenziato e ad altri antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1) in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali. La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV."

Posologia: negli adulti la dose raccomandata è di 200 mg 2 volte/die dopo un pasto.

Le informazioni in pazienti con età > 65 anni sono limitate, quindi si deve adottare cautela in questa popolazione di pazienti. Non è raccomandato in bambini e adolescenti a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Etravirina è stata inserita in PTR nella riunione del 16/12/2009 con Richiesta Motivata Personalizzata ed è stata prodotta una scheda di valutazione del farmaco da parte della CRF.

I trattamenti di riferimento disponibili nel PT AVEN per questa patologia sono rappresentati dagli NNRTI di prima generazione efavirenz (Sustiva®) e nevirapina (Viramune®).

Come riportato nella scheda prodotta dalla CRF *"[...] Nei pazienti naive i regimi contenenti efavirenz + due inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI) hanno dimostrato efficacia comparabile ai regimi composti da due NRTI + inibitore della proteasi (PI). Alla luce di questi risultati efavirenz è raccomandato nelle Linee Guida, sia italiane che internazionali, come trattamento di prima linea. Nevirapina si è dimostrata di efficacia sovrapponibile ad efavirenz, ma viene indicata come trattamento alternativo per i fenomeni tossici riscontrati (tossicità epatica, eruzione cutanea, ipersensibilità) che ne limitano l'uso nelle donne con CD4 < 250 mmc e negli uomini con CD4 < 400 /mmc"*.

Il prezzo ex-factory di una confezione di Intelence® (120 compresse 100 mg) è di 450 €; il costo di un giorno di terapia con etravirina (400 mg/die) è di 15 €, con efavirenz (600 mg/die) è di circa 9,5 € e con nevirapina è di circa 3 € nei primi 14 giorni di terapia (200 mg/die) e di circa 6 € dal 15° giorno (400 mg/die).

### Analisi delle evidenze disponibili:

L'autorizzazione all'immissione in commercio di etravirina deriva dai risultati dei due studi registrativi di fase III (DUET 1 e DUET 2).

Si tratta di due studi randomizzati verso placebo, in doppio cieco, della durata di 24 settimane, che hanno lo stesso disegno ( DUET 1 è stato condotto in Argentina, Brasile, Cile, Francia, Messico, Panama, Puerto Rico, Thailandia; DUET 2 in Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Olanda, Polonia, Portogallo, Spagna, UK, USA).

I pazienti inclusi negli studi erano adulti (età media 45 anni) affetti da HIV (conc. plasmatica HIV-1 RNA > 5000 copies/ml), in terapia antiretrovirale da almeno 8 settimane, con almeno una mutazione di resistenza verso NNRTI al baseline o nel genotipo storico e ≥ 3 mutazioni primarie associate all'impiego PI.

Al basale la maggioranza di essi aveva ricevuto 10-15 diversi antiretrovirali (ARV) in precedenza, avevano due o più mutazioni per NNRTI e quattro o più mutazioni primarie per IP.

## Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

I 1203 pazienti arruolati nei due RCT sono stati randomizzati a ricevere etravirina 200 mg x 2/die (599 pz) oppure placebo (604 pz), in aggiunta ad un regime ottimizzato costituito dall'associazione darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg x 2/die + NRTI con o senza enfuvirtide.

L'obiettivo primario dello studio era la proporzione dei pazienti che raggiungevano una carica virale non rilevabile (< 50 copies/ml) dopo 24 settimane di trattamento.

L'analisi combinata dei risultati dei due RCT è stata pianificata a priori nel protocollo degli studi: i risultati di tale analisi sono in linea con i risultati dei due studi analizzati separatamente. Complessivamente il 58,9% (353/599) dei pazienti trattati con etravirina hanno raggiunto l'endpoint primario verso il 41,1% (248/604) dei pazienti del braccio placebo ( $p < 0.0001$ ).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più frequenti ( $\geq 10\%$ ) nei due RCT considerati sono stati nausea, diarrea ed eruzioni cutanee. Quest'ultimo evento è stato il principale responsabile delle interruzioni del trattamento e di norma si manifesta nella seconda settimana di terapia.

L'AIFA ha diffuso, nell'ottobre 2009, una Nota Informativa Importante che riporta che sono stati segnalati casi talvolta fatali di sindrome da ipersensibilità grave, inclusi casi di necrolisi tossica epidermica (TEN) e casi di rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) associati all'uso di etravirina.

### Discussione:

Da una breve discussione dei dati presentati e da un'analisi delle conclusioni della scheda regionale, è emersa la decisione di approvare l'inserimento di etravirina in PT AVEN nei pazienti con le stesse caratteristiche di quelli inclusi nello studio registrativi.

Infatti i risultati dei due RCT registrativi dimostrano la superiorità di etravirina rispetto al placebo in un regime terapeutico costituito anche da un inibitore delle proteasi e da antiretrovirali in pazienti fortemente pretrattati, in fallimento virologico e resistenti agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e agli inibitori della proteasi a causa di una o più mutazioni documentate del virus HIV.

Si concorda inoltre con le conclusioni della scheda regionale relative al fatto che l'impiego di tale farmaco debba essere supportato dall'analisi del profilo di resistenza del virus HIV.

Pertanto la decisione della CF AVEN è stata la seguente:

Alla luce delle considerazioni sopraesposte, la Commissione del Farmaco AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento provvisorio nel Prontuario Terapeutico AVEN di etravirina in associazione a un Inibitore della Proteasi (IP) potenziato e ad altri antiretrovirali nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1) in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali inclusi gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa di prima scelta e in presenza di una tipizzazione delle resistenze.

L'approvazione dovrà essere ridiscussa quando l'EMA rivaluterà in modo definitivo il farmaco.

### Bibliografia:

1. Intelence. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Etravirina. Scheda CRF (Dicembre 2009)
3. EPAR Etravirine 2009
4. Madruga JV et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 370: 29-38, 2007.
5. Lazzarin A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 370: 39-48, 2007.

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

Non sono attualmente disponibili nuovi documenti prodotti dalla CRF rispetto a quelli presentati nella riunione della CF AVEN del 26 gennaio us.

### VI. Presentazione dei dati complessivi dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e per il trattamento delle ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica

Per ragioni di tempo, data la rilevanza dell'argomento si decide di rimandarlo alla prossima riunione.

La riunione si chiude alle 18.30

Verbalizzazione a cura della Segreteria Scientifica.