



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena, aprile 2015

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

OGGETTO: Verbale riunione 26/03/2015 della Commissione del Farmaco AVEN

Presenti: Maria Barbagallo, Angelo Benedetti, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Giorgio Cioni, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Sergio Maccari, Carlo Missorini, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Italo Portioli, Nilla Viani.

Assenti: Carlo Cagnoni, Carlo Coscelli, Antonio Musolino, Roberto Quintavalla, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Franco Valzania.

Per la Segreteria Scientifica della CF AVEN erano presenti: Mascia Bertocchi, Silvia Borghesi, Irene Bosoni, Corrado Confalonieri, Lisa Daya, Lidia Fares, Roberta Giroidini, Maria Cristina Pastorelli, Antonio Trani.

Era, inoltre, presente il Dr. Napoleone Prandini Responsabile U.O. Medicina Nucleare della Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena.

La riunione si è tenuta il 26 marzo 2015 alle ore 14.30 presso la Sala Poletti del Padiglione Morel dell'Azienda USL di Reggio Emilia, Via Amendola 2 – Reggio Emilia, con il seguente ordine del giorno:

- I. **Approvazione del verbale della riunione del 24 febbraio 2015**
- II. **Valutazione delle richieste di inserimento dei radiofarmaci iasonfluoruro e iasodopa**
- III. **Associazione protossido di azoto + ossigeno: valutazione delle richieste di estensione delle indicazioni di utilizzo nell'adulto**
- IV. **Presentazione delle decisioni assunte dalla CRF nelle riunioni di gennaio e febbraio 2015 ai fini della valutazione dell'inserimento in PT AVEN**
- V. **Infliximab biosimilare: argomento in collaborazione con la CRF e le altre CF AV**
- VI. **Monitoraggio dei consumi dei farmaci prescrivibili secondo la Nota AIFA 13 con particolare riferimento agli obiettivi regionali: confronto tra la prescrizione 2014 e la prescrizione 2013 (fonte flusso TERR regionale)**
- VII. **Varie ed eventuali**

Inizia la discussione degli argomenti all'ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 24 febbraio 2015

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione delle richieste di inserimento dei radiofarmaci iasonfluoruro e iasodopa

- **Sodio Fluoruro (¹⁸F) (Iasonfluoride®), soluzione iniettabile 2,0 GBq/ml 1 flac 0,4 ml, H OSP, V091X06 APPROVATO CON LIMITAZIONI**
- **6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa (Fluorodopa Iason®), conc. soluzione iniettabile 0,3 GBq/ml 1 flaconcino da 2,7 ml, H OSP, V091X05 APPROVATO CON LIMITAZIONI**

Entrambe le richieste sono state inviate alla CF AVEN da parte del Dr. Napoleone Prandini U.O. Medicina Nucleare della Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Modena.

Le motivazioni per cui sono stati richiesti questi due nuovi radiofarmaci sono riportate di seguito, in forma sintetica:

Sodio Fluoruro (¹⁸F)

- o Proprietà farmacocinetiche più favorevoli rispetto a ^{99m}Tc-MDP (bifosfonati marcati con Tecnezio) per la clearance ematica molto veloce e captazione ossea 2 volte più elevata;
- o Immagini PET/TC qualitativamente migliori già 30 minuti dopo l'iniezione rispetto alle 3 ore della scintigrafia con ^{99m}Tc-MDP;
- o L'uso di PET/TC aumenta specificità ed accuratezza dell'imaging osseo con ¹⁸F-Fluoruro rispetto alla scintigrafia con ^{99m}Tc-MDP, poiché la componente TC consente la caratterizzazione morfologica delle lesioni attive ed una più accurata differenziazione tra alterazioni benigne e neoplastiche.

Numero di pazienti candidati/anno: circa 50

6-fluoro-(18F)-L-dopa

- o Studio dei disturbi del movimento in quanto possiede la stessa accuratezza di DATSCAN ma non risente delle interferenze farmacologiche con antidepressivi e inibitori delle MAO; tempi di attesa e di esecuzione più brevi;
- o Diagnosi dei disturbi neuroendocrini: maggiore sensibilità di Octreoscan e MIBG;
- o Carcinoma midollare della tiroide: esame di elezione nelle forme istologiche differenziate e complementare alla PET con ¹⁸F-FDG (quest'ultimo più adatto alle forme istologiche più aggressive);
- o Gliomi cerebrali: non fissandosi alla corteccia cerebrale (come l'FDG), rende agevole la valutazione dei pazienti operati di tumori cerebrali nei quali le alterazioni morfologiche indotte dagli interventi chirurgici sono di difficile interpretazione con la RM e la TC.

Numero di pazienti candidati/anno: circa 50

Note della Segreteria Scientifica

Sodio Fluoruro (18F) (nome commerciale: Iasonfluoride®) è disponibile in soluzione iniettabile 2,0 GBq/ml, classe SSN H OSP ed ha un prezzo di € 500 + IVA al 10% per ciascun flacone cui va aggiunto il costo per il trasporto (circa 450 €).

L'attività del sodio fluoruro (18F) deve essere misurata con un calibratore subito prima dell'iniezione.

L'acquisizione delle immagini ha inizio di solito 60 minuti dopo l'iniezione del sodio fluoruro (18F). La PET con sodio fluoruro (18F) può essere effettuata fino a due o tre ore dopo la somministrazione, riducendo quindi l'attività di fondo, a condizione che rimanga una sufficiente attività per un'adeguata statistica dei conteggi. Periodo di validità: 16 h dalla produzione; 10 h dopo il primo utilizzo. Il medicinale può essere diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml

Per la sua affinità per la matrice ossea, il sodio fluoruro (18F) risulta essere incorporato 3 – 10 volte di più nelle regioni ossee affette da processi maligni con risultante attività osteoblastica o difetti osteolitici, rispetto all'osso adiacente non affetto. Anche le lesioni non cancerose traumatiche, erosive o infiammatorie della struttura ossea sono connesse con un'aumentata osteogenesi. Il sodio fluoruro (18F) è quindi un marcatore dei processi ossei reattivi di lesioni cancerose o traumatiche. Esso rileva anche le regioni non maligne a metabolismo osseo fisiologicamente o patologicamente aumentato.

Di seguito si riportano le indicazioni registrate e la posologia:

Indicazione registrata	Posologia
<p>Medicinale <u>solo per uso diagnostico</u>.</p> <p>L'uso di sodio fluoruro (¹⁸F) è indicato nella tomografia a emissione di positroni (PET). IASONfluoride è indicato per <u>l'imaging funzionale in malattie il cui target diagnostico è l'anormale alterazione dell'attività osteogenica</u>.</p> <p>Le seguenti indicazioni per la PET con il sodio fluoruro (¹⁸F) sono state particolarmente documentate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilevazione e localizzazione di <u>metastasi ossee</u> in caso di tumore maligno accertato. - Ausilio nella <u>valutazione del dolore alla schiena</u> di origine sconosciuta, quando le tecniche convenzionali di imaging non sono conclusive. - Nei <u>bambini</u>: ausilio nella rilevazione della presenza di <u>lesioni ossee</u> correlate a sospetto di maltrattamenti su minori. 	<p>La radioattività raccomandata di solito per l'adulto è di 2-5 MBq/kg di massa corporea, a seconda della macchina PET(CT) in uso e della modalità di acquisizione, somministrata mediante <u>iniezione endovenosa diretta</u>.</p> <p>L'uso <u>nei bambini e negli adolescenti</u> deve essere attentamente valutato, sulla base delle necessità cliniche e valutando il <u>rapporto rischio/beneficio</u> in questo gruppo di pazienti.</p> <p>L'attività da somministrare a questi pazienti può essere calcolata secondo le raccomandazioni del Pediatric Task Group dell'EANM.</p>

Analisi delle evidenze:

Sensibilità e specificità: In un RCT condotto su 48 pazienti con carcinoma vescicale la PET/CT con sodio fluoruro (¹⁸F) ha dimostrato di possedere una sensibilità ed una specificità superiori rispetto alla SPECT/CT con ^{99m}Tc-MDP nel rilevare le metastasi ossee.¹

Una metanalisi che ha incluso 11 studi per un totale di 350 pazienti ha valutato la performance diagnostica della PET o della PET/CT con (¹⁸F)-Fluoruro rispetto alla scintigrafia ossea planare (BS) o alla BS + SPECT in pazienti con neoplasie ossee metastatiche.²

Complessivamente negli studi (¹⁸F)-Fluoruro PET e PET/CT, hanno avuto una sensibilità e specificità del 96.2% [95% CI 93.5-98.9%] e 98.5% (95% CI 97.0-100%), rispettivamente, se venivano considerati i pazienti e del 96.9% (95% CI 95.9-98.0%) e 98.0% (95% CI 97.1-98.9%), rispettivamente, se considerate le lesioni osteoblastiche. La BS o la BS + SPECT hanno avuto una sensibilità e specificità del 56.9% [95% CI 51.0-62.7%] e 98.0% (95% CI 96.4-99.6%), rispettivamente, se venivano considerati i pazienti e del 55.7% (95% CI 50.7-60.7%) e 95.6% (95% CI 93.2-98.1%), rispettivamente, se considerate le lesioni osteoblastiche. Tuttavia, la dose efficace stimata e la media del rapporto costo/efficacia erano peggiori per



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

(¹⁸F)-Fluoruro PET o la PET/CT rispetto alla BS planare o alla BS planare + SPECT. Le curve ROC^a sono risultate migliori per per (¹⁸F)-Fluoruro PET o la PET/CT rispetto alla BS planare o alla BS planare + SPECT.

6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa (nome commerciale Fluorodopa Iason®) è disponibile in concentrato per soluzione iniettabile 0,3 GBq/ml, classe SSN H OSP ed ha un prezzo di € 2.500 + IVA al 10% per ciascun flacone da 2,7 ml cui va aggiunto il costo per il trasporto (circa 450 €).

La 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa, analogo di un aminoacido aromatico, si accumula rapidamente nei tessuti, in particolare nello striato del cervello e viene trasformato in dopamina, neurotrasmettitore della famiglia delle catecolamine.

Indicazione registrata	Posologia
<p>Medicinale solo per uso diagnostico per l'uso nella tomografia ad emissione di positroni (PET).</p> <p>Neurologia La PET con Fluorodopa IASON è indicata per la rivelazione della perdita delle terminazioni neuronali dopaminergiche funzionali nello striato. Può essere usata per la diagnosi di <u>malattia di Parkinson</u> e per <u>differenziare tra il tremore essenziale e la sindrome parkinsoniana</u>.</p> <p>Oncologia <i>Diagnosi:</i></p> <ul style="list-style-type: none">· Diagnosi e localizzazione di insulinomi in caso di iperinsulinismo nella prima infanzia e nei bambini;· Diagnosi e localizzazione di tumori glomici nei pazienti portatori di una mutazione della subunità D della succinato deidrogenasi;· Localizzazione di feocromocitomi e paragangliomi <p><i>Stadiazione:</i></p> <ul style="list-style-type: none">· Feocromocitomi e paragangliomi.· Tumori carcinoidi ben differenziati del tratto digerente <p><i>Localizzazione in caso di ragionevole sospetto di malattia recidivante o residua</i></p> <ul style="list-style-type: none">· Tumori cerebrali primitivi· Feocromocitomi e paragangliomi· Carcinoma midollare della tiroide con aumento dei livelli di calcitonina nel siero;· Tumori carcinoidi ben differenziati del tratto digerente· Altri tumori endocrini dell'apparato digerente quando la scintigrafia dei recettori della somatostatina è negativa.	<p>2-4 MBq/kg di peso corporeo a seconda dell'apparecchiatura PET(/TC) utilizzata e della modalità di acquisizione, somministrata mediante iniezione endovenosa diretta lenta in un arco di tempo di circa un minuto.</p> <p>Per le indicazioni neurologiche che non richiedono immagini total body, la quantità di attività da somministrare può essere dimezzata.</p>

Analisi delle evidenze:

6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa

Tumori cerebrali

Uno studio³ condotto su 59 pazienti con neoplasie cerebrali di nuova diagnosi o recidivati. Per i pazienti di nuova diagnosi ci sono state differenze statisticamente significative nella captazione tra basso grado ed alto grado; la captazione di fluoroDOPA sembra inoltre essere direttamente correlata all'indice di proliferazione della neoplasia.

Malattia di Parkinson (PD)

L'impiego della PET con questo radiofarmaco è previsto per lo studio dei disturbi del movimento, sia nelle forme iniziali (early-stage) sia nelle forme conclamate della PD. La metodica attualmente impiegata in questo ambito è costituita dalla SPECT (single photon emission computed tomography) con 123iodio-Ioflupano (DATSCAN).

E' disponibile uno studio⁴ condotto su 76 pazienti (sia volontari sani sia pazienti affetti da PD in stato avanzato sia in early-stage) di età compresa tra 51 e 64 anni; per tutti pazienti è stata valutata la media SOR (rapporto striatale-occipitale).

La 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa PET è stata confrontata verso FP-CIT SPECT: entrambe le tipologie di scansione sono risultate ugualmente capaci di distinguere pazienti con PD dai controlli. I valori sono ridotti in modo significativo anche per la zona omolaterale.

Occorre inoltre sottolineare che entrambi i radiofarmaci interagiscono con i farmaci assunti nel trattamento della PD, ma in misura differente: infatti il DATSCAN interagisce con un numero molto più elevato di principi attivi, tanto da rendere necessaria la elaborazione di un protocollo da consegnare al paziente ed al medico curante che riporta se occorre interrompere la terapia e quanti giorni prima dell'effettuazione dell'esame diagnostico.

^a La curva ROC è una tecnica statistica che misura l'accuratezza di un test diagnostico lungo tutto il range dei valori possibili. Essa rappresenta il metodo d'elezione per validare un test diagnostico. Il test ideale è quello che si situa all'angolo superiore sinistro del grafico (100% sensibilità e specificità)



Tumori endocrini

Il dossier registrativo⁵ riassume i risultati degli studi che hanno confrontato la PET con FDOPA verso la scintigrafia con pentetrotide marcato nella localizzazione delle lesioni delle neoplasie endocrine nell'adulto. I risultati evidenziano un aumento della sensibilità alla PET con FDOPA rispetto alla PET con FDG e alla scintigrafia con Octreoscan (SRS*).

In uno studio⁶ condotto su 15 pazienti con tumori neuroendocrini di diversa origine (che ha confrontato la 6-fluoro-(¹⁸F)-L-DOPA PET e Ga-DOTATOC PET entrambe le tecniche hanno dimostrato una sensibilità del 64% e una specificità del 100% nella analisi basata sui pazienti; nella analisi basata sulle lesioni la PET con Ga-DOTATOC ha rilevato più metastasi in 6 pazienti; la PET con F-DOPA ha mostrato più metastasi in 4 pazienti. Complessivamente, la PET con Ga-DOTATOC ha evidenziato 208 lesioni maligne vs 86 con F-DOPA. In uno studio condotto su 11 pazienti con carcinoma midollare della tiroide, la PET con F-DOPA ha dimostrato una sensibilità maggiore nel rilevare le metastasi linfonodali (63%) rispetto alla PET con FDG (44%), alla scintigrafia con pentetrotide (52%) e inferiore alla CT/MRI (85%).⁵ La specificità è stata del 95% per F-DOPA, del 100% con FDG PET e con la scintigrafia con pentetrotide e del 67% con la CT/MRI, la quale ha dato luogo a numerosi falsi positivi rispetto sia alla neoplasia primaria che alle metastasi linfonodali.

In uno studio⁷ condotto in 54 pazienti con recidiva di carcinoma midollare della tiroide, la PET/CT con F-DOPA ha rilevato la recidiva di malattia in un numero significativamente maggiore i pazienti rispetto alla PET/CT con FDG (72% vs 17%); nella PET/CT con analoghi della somatostatina marcati la percentuale di rilevazione è stata del 33% ma nel report dello studio non è indicato se la differenza tra F-DOPA e quest'ultima fosse statisticamente significativa.

Nella analisi basata sulle lesioni, la positività alla PET/CT è stata significativamente più alta con F-DOPA rispetto agli altri marcati, variando a seconda della localizzazione dal 72% al 100%; per confronto con la PET/CT con FDG le percentuali di positività sono state del 25-30% e dello 0-30% con PET/CT con analoghi della somatostatina marcati.

Insulinomi pediatrici

In uno studio non comparativo condotto in 14 bambini di età compresa tra 1 mese e 5 anni, l'accuratezza nella rilevazione degli insulinomi (confermati mediante istologia) è stata del 100%.⁵

Feocromocitomi e paragangliomi

Le Linee Guida della Società europea dei neuroradiologi (EANM) pubblicate nel 2012 raccomandano la ¹⁸F-FDOPA PET come tecnica diagnostica di scelta per l'imaging dei paragangliomi head and neck; dei paragangliomi non metastatici retroperitoneali extrasurrenali.⁸

Nei feocromocitomi/paragangliomi metastatici ¹⁸F-FDOPA PET/CT può essere considerata di scelta in assenza di mutazioni SHDB o quando lo stato genetico non è noto.

In uno studio 10 pazienti portatori di una mutazione della subunità D della succinato deidrogenasi sono stati sottoposti a ¹⁸F-FDOPA PET e a RMN con lo scopo di valutare la concordanza delle due indagini nella rilevazione di neoplasie del globo carotideo.⁹ Sono state evidenziate con ¹⁸F-FDOPA 15 lesioni in 8/10 pazienti. Negli altri 2 pazienti non sono state evidenziate lesioni tumorali. Il dato è stato confermato in 7 pazienti con MRI e parzialmente in 2 pazienti e completo disaccordo in 1 paziente.

Uno studio ha valutato la sensibilità della ¹⁸F-FDOPA PET rispetto alla scintigrafia con ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) e la CT/MRI nella localizzazione delle neoplasie in pazienti con eccesso di catecolamine.¹⁰ Sono stati arruolati 48 pazienti in cui la diagnosi finale è stata feocromocitoma (40 pz), iperplasia surrenalica (2 pz), paraganglioma (2 pz), ganglioneuroma (1 pz), non noto (3 pz).

La ¹⁸F-FDOPA PET ha rilevato le lesioni in 43 pazienti, la scintigrafia con ¹²³I-MIBG in 31, e la CT/MRI in 32. Nella analisi per paziente, la sensibilità è stata, rispettivamente per ¹⁸F-FDOPA PET, scintigrafia con ¹²³I-MIBG, e la CT/MRI, del 90%, 65% e 67% (p < 0.01 per i confronti ¹⁸F-FDOPA PET vs scintigrafia con ¹²³I-MIBG o CT/MRI; P = 1.0 per il confronto scintigrafia con ¹²³I-MIBG vs CT/MRI). Nella analisi basata sulle lesioni, la sensibilità è stata del 73%, 48% e 44% rispettivamente (p < 0.001 per i confronti ¹⁸F-FDOPA PET vs. scintigrafia con ¹²³I-MIBG o CT/MRI; P = 0.51 per il confronto ¹²³I-MIBG vs CT/MRI). La combinazione di ¹⁸F-FDOPA PET con la CT/MRI è risultata superiore alla scintigrafia con ¹²³I-MIBG + CT/MRI (93% vs 76%, p < 0,001).

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze e dal confronto con il Dr. Prandini sono emerse le seguenti considerazioni:

- i componenti della CF AVEN concordano che una nuova tecnica di imaging dovrebbe essere valutata sulla base della sua capacità di modificare il trattamento di un paziente o di influenzarne l'esito. Questo outcome non viene tuttavia di norma valutato negli studi clinici;

- Sodio-fluoruro (¹⁸F)

Per le caratteristiche del radiofarmaco e per le indicazioni registrate, i componenti della CF AVEN concordano che ad oggi il suo impiego dovrebbe essere riservato alla rilevazione e localizzazione di metastasi ossee da neoplasie maligne solide in caso di tumore maligno limitatamente allo staging di carcinoma della mammella neoadiuvante ad alto rischio di replicazione per pazienti candidate a scintigrafia ossea;



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa

Sulla base delle evidenze disponibili e degli esiti degli studi clinici oltre che del decorso della patologia oncologica, i componenti della CF AVEN concordano nel decidere di inserire il radiofarmaco per l'impiego nell'ambito oncologico.

Si decide inoltre di inserire le due nuove metodiche di PET vincolandone l'uso alla attivazione di un registro di monitoraggio che consenta di valutare l'impatto sulla pratica clinica (upgrade delle lesioni, ripercussioni sul trattamento e relativi esiti).

Pertanto la CF AVEN ha deciso di inserire in PT AVEN:

18F Sodio Fluoruro per le indicazioni:

- o rilevazione e localizzazione di metastasi ossee da neoplasie maligne solide in caso di tumore maligno;
- o ausilio nella rilevazione della presenza di lesioni ossee correlate a sospetto di maltrattamenti su minori.

18F-DOPA per le indicazioni oncologiche.

Per entrambi i prodotti l'inserimento è vincolato alla attivazione di un Registro di monitoraggio che consenta di valutare l'impatto sulla pratica clinica dell'uso della PET con l'uno o l'altro radiofarmaco.

Bibliografia

1. Chakraborty D et al. Comparison of 18F Fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. *Clin Nucl Med* 2013; 38:616-21.
2. Tateishi U et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010; 24:523-31.
3. Fueger BJ et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med* 2010; 51:1532-8.
4. Eshuis SA et al. direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:454-62.
5. EPAR IASOdopa, Solution for injection FDOPA-(18F) (6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxyphenylalanine) FR/H/328/01/MR March 2008. http://agence-prd.ansm.sante.fr/html/par_eu/20080604_fr328_iasodopa_par.pdf [accesso: marzo 2015]
6. Treglia G et al. Comparison of ¹⁸F-DOPA, ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:569-80.
7. Taieb D et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:1977-95.
8. Hoegerle S et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:689-94.
9. Fiebrich HB et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3922-30.

III. Associazione protossido di azoto + ossigeno: valutazione delle richieste di estensione delle indicazioni di utilizzo nell'adulto

Protossido di azoto + ossigeno miscela 50:50 v/v (Livopan[®], Donopa[®], Kalinox[®], Protosan[®]), bombole con pressione di riempimento 170 o 185 bar, C USPL (utilizzabile esclusivamente da specialisti identificati, secondo disposizioni delle Regioni o delle Province Autonome - specialisti in anestesia e rianimazione, e in odontoiatria), N01AX63 **APPROVATO**

La miscela 50:50 v/v di protossido di azoto e ossigeno è stata inclusa in PT AVEN a settembre 2012 per l'uso nella sedoanalgesia in procedure di breve durata che causano dolore di intensità lieve moderata in ambito pediatrico.

La decisione di inserimento è stata assunta sulla base di una analisi delle prove di efficacia, di considerazioni relative al contesto clinico di utilizzo (v. verbale riunione del 18 gennaio 2012) e dell'esito di una valutazione tecnica effettuata da un Gruppo di lavoro multidisciplinare coordinato dalla Segreteria scientifica e costituito da rappresentanti dei Servizi di Prevenzione e Protezione, delle Ingegnerie Cliniche, dei Servizi Tecnici e di Farmacia delle Aziende sanitarie AVEN a cui era stato chiesto di definire i requisiti per l'uso della miscela protossido di azoto / ossigeno (v. allegato 2 del verbale del 04 settembre 2012 "Parere del Gruppo Servizi tecnici, di Prevenzione e protezione, e Ingegnerie cliniche delle Aziende AVEN relativamente all'uso nella pratica di Livopan[®]").

La valutazione odierna è motivata dalle 4 richieste pervenute per l'uso nell'adulto:

- due (Dr. Barbieri, U.O Pronto Soccorso NOCSAE e Dr. Ponzetta U.O. TIPO NOCSAE, AUSL di Modena) richiedono l'uso della miscela in procedure dolorose nell'adulto condotte nell'ambito del pronto soccorso; nella richiesta del Dr. Ponzetta è riportata una stima di 150 pazienti/anno potenzialmente candidabili all'impiego della miscela per l'esecuzione di interventi chirurgici in anestesia locale che richiedono una sedazione anestesiológica, eseguiti in regime di Day Surgery e procedure endoscopiche sulle vie aeree e sul tubo digerente;
- due (Dr. Crovini U.O. Ginecologia Ospedale di Vaio, AUSL di Parma; Dr. Accorsi, U.O. Ginecologia Ospedale Ramazzini di Carpi, AUSL di Modena) riguardano l'uso per la partoanalgesia, allo scopo di offrire



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

un trattamento efficace anche dove l'uso della analgesia per via epidurale non può essere garantito per ragioni organizzative o non è praticabile per condizioni legate alla paziente.

Note della Segreteria Scientifica:

Attualmente sono 4 i prodotti in commercio a base della miscela 50:50 protossido di azoto/ossigeno: Livopan® (il primo commercializzato), Donopa®, Kalinox® e Protoxan® (vedi Tabella).

I prodotti sono disponibili in bombole di diversa capacità, con una pressione di riempimento di 170 o 185 bar. Tutte le bombole possono essere raccardate con un sistema di erogazione on demand e con un sistema di evacuazione che consente il recupero del protossido espirato dal paziente.

Per quanto riguarda i device da connettere durante l'uso va notato che:

- o tutti i prodotti possono essere connessi al sistema mascherina chirurgica + filtro già in uso presso le Aziende Sanitarie;
- o il sistema di evacuazione è prodotto da una unica ditta ed è lo stesso per tutti i prodotti: viene fornito esclusivamente su richiesta ed il suo utilizzo si associa ad un canone di locazione fisso.

	DONOPA® (Sol Srl)	LIVOPAN® (Linde Medicale srl)	PROTOXAN® (Rivoira Farma Srl)	KALINOX® (Air Liquide Spa)
AIC	N01AX68 – Sist. Nervoso/Altri Anestetici Generali			
ATC	Mutuo riconoscimento			
CLASSE SSN	CNN	C USPL	CNN	C USPL
FORMULAZIONI	Bombola in acciaio o alluminio, con valvola di intercettazione integrata, con o senza regolatore di pressione integrato. 185 bar: 2 o 5 litri	Bombola in acciaio o alluminio, con regolatore di pressione integrato. 170 bar: 5 o 10 litri	Bombola in acciaio o in alluminio, con o senza regolatore di pressione integrato. 170 bar: 5, 10 o 50 litri	Bombola in acciaio o alluminio, con o senza regolatore di pressione integrato. 170 bar: 5,11 litri
DEVICE PER LA SOMMINISTRAZIONE	Sistema di somministrazione on demand raccordabile al circuito evacuazione gas con <u>possibilità di utilizzare mascherina chirurgica + filtro già in uso in ospedale</u> Sistema di somministrazione a flusso continuo con o senza circuito di evacuazione gas.	Sistema di somministrazione on demand raccordabile al circuito evacuazione gas Sistema di somministrazione a flusso continuo con o senza circuito di evacuazione gas.	Sistema di somministrazione on demand raccordabile al circuito evacuazione gas con <u>possibilità di utilizzare mascherina chirurgica + filtro già in uso in ospedale</u> Sistema di somministrazione a flusso continuo con o senza circuito di evacuazione gas.	Sistema di somministrazione on demand raccordabile al circuito evacuazione gas <u>con possibilità di utilizzare mascherina chirurgica + filtro già in uso in ospedale</u> Sistema di somministrazione a flusso continuo con o senza circuito di evacuazione gas.

Analizzando le indicazioni registrate, riportate in scheda tecnica (vedi tabella) si può concludere che tutti i prodotti sono utilizzabili per ottenere la analgesia in procedure brevi associate a dolore lieve moderato a partire da 1 mese di età; solo per Kalinox è specificato, in aggiunta, che il farmaco può essere utilizzato nei seguenti ambiti: sedazione durante chirurgia dentale nei bambini di età > 1 mese e in pazienti ansiosi o disabili; analgesia, in ostetricia, esclusivamente in ambito ospedaliero, prima di un'analgesia epidurale o qualora la stessa sia rifiutata o impossibile da praticare.

	DONOPA® (Sol Srl)	LIVOPAN® (Linde Medicale srl)	PROTOXAN® (Rivoira Farma Srl)	KALINOX® (Air Liquide Spa)
INDICAZIONI REGISTRATE	trattamento di condizioni dolorose di breve durata, di intensità da lieve a moderata, quando si desidera un effetto analgesico che si instauri e che scompaia rapidamente. Donopa è indicato per l'uso negli adulti e nei bambini di età superiore a 1 mese.	trattamento del dolore di breve durata e di lieve o moderata intensità quando è richiesta un'azione analgesica rapida e di durata limitata. Livopan è indicato per i pazienti di tutte le età eccetto i bambini di età inferiore ad un mese	trattamento delle condizioni dolorose di breve durata e di intensità lieve e moderata quando è richiesta un'azione analgesica rapida e di durata limitata. Protoxan è indicato nei bambini di età superiore a 1 mese, negli adolescenti e negli adulti.	Analgesia di breve durata durante procedure dolorose o condizioni di dolore da lieve a moderato in adulti e bambini > 1 mese (per esempio puntura lombare, mielogramma, chirurgia di superficie, medicazione di ustioni, riduzione di fratture semplici, riduzione di alcune lussazioni delle articolazioni periferiche, puntura endovenosa, prestazioni mediche d'urgenza per traumi, ustioni e trasporto). Sedazione durante chirurgia dentale nei bambini > 1 mese e in pazienti ansiosi o disabili. Analgesia, in ostetricia, esclusivamente in ambito ospedaliero, prima di un'analgesia epidurale o qualora la stessa sia rifiutata o impossibile da praticare.

Analisi delle evidenze:

La miscela protossido di azoto/ossigeno 50:50 viene utilizzata da molti anni nei Paesi Europei ed Extraeuropei. La letteratura disponibile è numerosa ma costituita perlopiù da studi di piccole dimensioni, datati e non rigorosi dal punto di vista metodologico. Pertanto si è scelto di impiegare gli stessi criteri utilizzati durante la valutazione dell'uso in pediatria:

- ove disponibili, sono state prese in considerazione le revisioni sistematiche (RS), considerando a parità di qualità e rilevanza clinica degli endpoint valutati quella/quelle più recente/i;
- è stata, inoltre, condotta una ricerca bibliografica per individuare eventuali ulteriori RCT non ricompresi nelle RS valutate.

a. partoanalgesia

Sono state reperite 4 revisioni sistematiche¹⁻⁴ e un Technology Assessment dell'AHRQ:

Revisioni Sistematiche:

- La RS di Rosen 2002 ha valutato l'efficacia della miscela protossido di azoto/ossigeno (iN2O) (principalmente come Entonox[®]) verso altri gas anestetici (es. metossiflurano/enflurano/isoflurano), somministrati in modo continuo o intermittente oppure verso analgesia spinale/epidurale. La RS ha incluso anche studi osservazionali ai fini della valutazione della sicurezza;
- La RS Jones 2012 è una revisione di revisioni con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle metodiche di partoanalgesia, farmacologiche e non. Ha incluso anche la RS di Rosen;
- Due RS, di cui una Cochrane [Klomp et al. 2012], recentemente pubblicate hanno valutato, rispettivamente, l'efficacia della analgesia inalatoria (iN2O a varie concentrazioni o derivati del flurano) [Klomp et al. 2012] e l'altra nello specifico l'analgesia con iN2O [Likis et al. 2014] nel parto vaginale.

Di seguito si riportano in sintesi caratteristiche e principali risultati delle RS più recenti:

	RS Cochrane - Klomp T et al. 2012
Obiettivo	Valutare gli effetti di tutte le modalità di analgesia inalatoria su madre e neonato in donne con parto vaginale.
Criteri di inclusione e studi inclusi	RCT che hanno confrontato l'analgesia inalatoria con altre forme di analgesia inalatoria o placebo o nessun trattamento o altri metodi di gestione non farmacologica della analgesia nel parto. Inclusi 26 RCT, 2.959 pazienti (13 RCT hanno confrontato iN2O 30-60% con derivati del flurano, in 7 studi la somministrazione era intermittente; 2 RCT hanno confrontato iN2O 50% con iN2O 70%, uno ha confrontato la somministrazione intermittente di iN2O 50% con la somministrazione intermittente + continua; uno ha confrontato 2 sistemi di erogazione diversi; 9 hanno confrontato l'analgesia inalatoria con placebo/nessun trattamento; 1 RCT ha confrontato iN2O 50% con la TENS).
Esiti 1° (efficacia)	Intensità del dolore; soddisfazione rispetto alla analgesia raggiunta (valutata entro 48 h dal parto). Intensità del dolore e sollievo dal dolore sono stati misurati con la scala VAS.
Sicurezza	Frequenza parti assistiti e cesarei; Eventi Avversi; frequenza ricoveri in NICU dei neonati; Apgar score

Principali risultati:

iN2O vs altra forma di analgesia inalatoria

Efficacia:

Intensità del dolore, misurata durante la I fase del parto (3 RCT crossover, 70 donne): i derivati del flurano si sono associati ad una minor intensità del dolore vs iN2O (differenza media su scala VAS: 14,39 mm, 95% CI 4,41 a 24,37).

Sollievo dal dolore (2 RCT crossover, 70 donne): i derivati del flurano hanno prodotto un maggior sollievo dal dolore. Differenza nel punteggio medio sulla scala VAS: -16,32 mm, 95% CI -26,85 to -5,79 mm.

Soddisfazione della pz rispetto al sollievo dal dolore prodotto dal trattamento (considerato positivo se la pz lo dichiarava completo o rilevante): non sono state osservate differenze statisticamente significative tra metossiflurano (conc. 0,22% a 0,35%) e iN2O (somministrato. Continua (41%) o intermittente (50%)).

Profilo di sicurezza:

Numero parti assistiti (5 RCT, 371 donne): non sono osservate differenze tra iN2O e derivati del flurano.

Numero di cesarei: nessun cesareo con iN2O o derivati del flurano.

Amnesia nella madre (3 RCT, 245 donne): non sono osservate differenze statisticamente significative tra iN2O e derivati del flurano.

Sonno (1 RCT, 18 donne): non sono osservate differenze tra iN2O e isoflurano.

Nausea (2 studi, 98 pz) e *vomito* (3 studi, 203 pz): nausea significativamente più frequente con iN2O vs derivati del flurano (circa 6 volte come RR, ma non riportati i numeri assoluti).

Sanguinamento (III fase): 6 ml circa con iN2O e derivati del flurano.

Apgar score bambino: non sono osservate differenze significative tra iN2O e derivati del flurano nella % bimbi con uno score a 5 min. < 7

IN2O vs PLACEBO O NESSUN TRATTAMENTO

Efficacia:

Intensità del dolore, misurata durante la I fase del parto (2 RCT, 310 donne): minor intensità del dolore con iN2O verso ossigeno 100% o nessun trattamento (RR 0,06, 95% CI 0,01-0,34).

Sollievo dal dolore (1 RCT crossover, 509 donne): maggior sollievo dal dolore. Con iN2O vs ossigeno 50%
Differenza nel punteggio medio sulla scala VAS: -3,50 cm, 95% CI -3,75 a -3,25).

Profilo di sicurezza:

IN2O vs PLACEBO O NESSUN TRATTAMENTO

Numero parti assistiti (1 RCT, 200 donne): nessuna differenza tra iN2O e nessuna analgesia.

Numero di cesarei (3 RCT, 465 donne, iN2O 30%-50% vs nessuna analgesia o O2 100%): nessuna differenza statisticamente significativa tra iN2O e comparator nel n. cesarei (RR 1,20, 95% CI 0,75 a 1,91).

Vomito (2 studi, 609 donne): significativamente più frequente con iN2O 30-50% vs ossigeno 50-100% (RR 9,05, 95% CI 1,18 to 69,32).

Nausea, vertigini e sonnolenza (1 RCT, 509 donne): iN2O si è associato ad una frequenza significativamente maggiore di nausea (RR 43,10, 95%CI 2,63 a 706,74), vertigini (RR 113,98, 95% CI 7,09 a 1.833,69) e stordimento (RR 77,59, 95% CI 4,80 to 1.254,96) verso ossigeno.

Asfissia neonatale (1 RCT, 110 donne, iN2O 30-50% vs ossigeno 100%): nessuna differenza tra gruppi (RR 1,11, 95% CI 0,26 a 4,73).

Apgar score a 5, 10 min.: nessuna differenza statisticamente significativa tra iN2O e ossigeno.

RS Likis et al. 2014	
Obiettivo	Valutare l'efficacia della partoanalgesia con iN2O ed il profilo di sicurezza.
Criteri di inclusione e studi inclusi	Criteri: studi di qualunque disegno che hanno valutato l'uso di iN2O nella partoanalgesia in almeno 20 donne con parto vaginale. Periodo: fino a giugno 2011. Inclusi 58 studi, di cui: 13 RCT, 7 RCT crossover, 4 studi clinici non randomizzati, 14 studi di coorte prospettici, 1 studio di coorte retrospettivo, 3 serie di casi, 4 studi caso-controllo, 11 studi a bracci incrociati, 2 studi di tendenza. Sette studi hanno valutato l'esposizione occupazionale e 3 gli effetti sul neonato. Comparator: epidurale/spinale, TENS, derivati del flurano, agopuntura, acqua (bagno/doccia)
Esiti 1° (efficacia)	Controllo del dolore: soddisfazione rispetto alla analgesia raggiunta. Intensità del dolore e sollievo dal dolore sono stati misurati con la scala VAS.
Sicurezza	EA (madre); EA (neonato); EA (operatori esposti, 7 studi).

Principali risultati (efficacia e sicurezza):

Nella RS non è presente la metanalisi; vengono riportati in modo descrittivo i risultati degli studi inclusi, la maggior parte dei quali sono considerati di scarsa qualità (pochi pazienti, allocazione non esplicitata, variabilità nelle modalità di valutazione degli esiti).

L'iN2O appare meno efficace della analgesia epidurale e più efficace delle tecniche non farmacologiche.

I principali Eventi Avversi materni con iN2O sono stati: nausea, vomito, vertigini e sonnolenza.

L' Apgar score nei neonati nati da madri che hanno utilizzato iN2O per la partoanalgesia non è risultato significativamente diverso da quelli nati da madri che hanno usato altri metodi per la partoanalgesia o nulla. Non sono riportati dati sufficienti sulla esposizione occupazionale.

Il Technology Assessment dell'AHRO⁵ pubblicato nel 2012 ha valutato l'uso del protossido di azoto/ossigeno 50:50 nella partoanalgesia concludendo che sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia ed i rischi associati all'uso della miscela. I dati disponibili derivano da studi di bassa qualità, in cui alcuni esiti materni (es. soddisfazione rispetto all'esperienza del parto), sono stati valutati in modo eterogeneo tra gli studi, altri, in particolare quelli relativi ai rischi occupazionali, non sono stati adeguatamente indagati.

b. uso in procedure di breve durata che causano dolore lieve/moderato nell'adulto in endoscopia delle vie aeree ed in ambito traumatologico

La valutazione sull'uso del protossido d'azoto/ossigeno 50:50 si è focalizzata nell'ambito di procedure dolorose nell'adulto non trattate routinariamente in ambito operatorio, ovvero per le procedure che non prevedono una sedoanalgesia complessa o per le quali è fatto obbligo l'impiego di farmaci iniettivi.

Limitando l'attenzione a procedure ambulatoriali che causano dolore lieve-moderato, la ricerca bibliografica ha consentito di reperire:

- un RCT che ha valutato la sedo analgesia con protossido d'azoto/ossigeno in broncoscopia;⁶

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- 2 RCT condotti in pazienti afferiti al PS con dolore riconducibile a problematiche ortopediche (frattura del radio; lussazione ricorrente della spalla)^{7,8}
- 1 RCT in pazienti con dolore lieve-moderato da trauma, trattato in ambulanza;⁹
- 2 RCT, di cui uno crossover, che hanno valutato l'uso di protossido d'azoto/ossigeno nel controllo del dolore durante la medicazione di ulcere venose/piaghe da decubito;^{10,11}

Broncoscopia:

Lo studio di Atassi K et al. (206 pazienti) ha confrontato la miscela 50:50 di protossido di azoto/ossigeno + lo spray di xilocaina verso lo spray di xilocaina. In tutti i bracci la somministrazione inizia 10' dopo l'applicazione di xilocaina 2% spray e 3' prima dell'inizio della procedura e termina alla rimozione dell'endoscopio.⁶

Intervento: N2O 170 bar a 12 L/min + xilocaina 2% spray

Confronto: Placebo (N2/O2, 50/50) + xilocaina 2% spray

Endpoint primario: stress del paziente, misurato attraverso i valori di FC e BP a T0 (5' prima l'inizio), T1 (passaggio attraverso il naso), T2 (passaggio attraverso la trachea), T3 (campionamento), T4 (5' dopo la fine).

Endpoint secondario: intensità del dolore (scala VAS 0-100mm), soddisfazione del paziente e degli operatori sanitari, tollerabilità (saturazione Spo2, broncospasma, bradicardia, nausea vomito, eventi avversi che portino a interruzione della procedura).

Principali risultati:

Endpoint primario: nel braccio trattato con protossido sono risultati significativamente ridotti lo stress durante il passaggio del broncoscopio attraverso il naso (T1) e attraverso la trachea (T2), non ci sono state differenze statisticamente significative verso la sola xilocaina durante il campionamento tessutale (T3) o a 5 minuti dalla fine della procedura (T4).

Il punteggio relativo al dolore (esito secondario) è stato basso in entrambi i bracci (25/100 nel braccio sola lidocaina e 20/100 nel braccio con il protossido) e la differenza seppur statisticamente significativa a favore del protossido è stata comunque piccola (5/100).

Il 51% circa dei pazienti trattati con protossido + xilocaina spray ed il 39% con la sola xilocaina spray ha dichiarato di non aver provato dolore durante il passaggio del broncoscopio attraverso il naso. La differenza (+12% dei pazienti) è risultata statisticamente significativa. Rispettivamente il 49% dei pazienti con protossido ed il 54% con la sola xilocaina ha dichiarato di aver provato dolore lieve; il 9% con la sola xilocaina verso nessun paziente con l'aggiunta del protossido ha dichiarato di aver provato molto dolore.

Ventidue pazienti su 103 arruolati nel braccio protossido ed 11/102 con la sola xilocaina non hanno manifestato tosse durante il passaggio dello strumento; la differenza è risultata statisticamente significativa.

Dolore lieve da trauma/problematiche ortopediche

La tabella sotto riportata riassume disegno e principali risultati degli studi reperiti in questo setting di pazienti. Si tratta in tutti e 3 i casi di studi di piccole dimensioni:

	Man et al. Hong Kong Journal of Emergency Medicines 2010 ⁷	Ducassè et al. Academic Emergency Medicine 2013 ⁹	Mahshidfar et al. BiolImpacts 2011 ⁸
P	67 adulti con frattura del radio distale 53 donne / 14 uomini; età: 26 – 94 anni	60 adulti con dolore da trauma (NRS tra 4 e 6) età media 34 anni	120 pazienti con lussazione di spalla ricorrente
I	N2O (33 pz)	N2O 9L/min <u>in ambulanza</u>	N2O on demand (60 pz)
C	anestetico locale (haematoma block) (34 pz)	aria medicinale 9L/min in ambulanza; dopo i primi 15' tutti hanno ricevuto N2O 9L/min	IV Fentanyl 3 mg/kg + Midazolam 0,1 mg/kg (M+F) (60 pz)
O	percezione dolore (VAS) - tempo per procedura accettazione del paziente complicazioni	Endpoint I: NRS < 3 a T15 Endpoint II: sicurezza, tempo per ottenere analgesia, soddisfazione	Confronto effetto sedativo di M+F con N2O
Principali Risultati	<ul style="list-style-type: none"> ✓ N2O è risultato inefficace nel controllare il dolore ✓ no differenze nel tempo di durata della procedura ✓ no complicazioni 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 67% dei pz trattati con N2O hanno NRS < 3 contro 27% del gruppo placebo ✓ no differenze statisticamente significative per gli endpoint secondari 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Riduzione punteggio dolore: 6,3 + 1,2 per M+F contro 3 + 0,9 per N2O (p<0,0001) ✓ Soddisfazione pz (Likert score): 4,45 + 0,6 per M+F contro 2,3 + 1 per N2O (p<0,0001)

Complessivamente il protossido si è dimostrato più efficace del placebo e meno della anestesia locale o della sedazione con midazolam/fentanil nel controllo del dolore da trauma.



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'efficacia del protossido in questo ambito rimane comunque incerta data la qualità e l'eterogeneità degli studi disponibili.

Medicazione di ulcere venose/piaghe da decubito

Gli studi reperiti hanno arruolato in tutto poco più di 70 pazienti;^{10,11} si è ritenuto date le piccole dimensioni di non approfondirne i risultati.

c. uso in endoscopia digestiva

Sono state reperite due revisioni sistematiche che hanno valutato l'uso della miscela protossido d'azoto/ossigeno 50:50 in endoscopia digestiva:

- la RS Cochrane (Aboumarzouk OM et al 2011)¹² ha valutato esclusivamente l'uso nella colonscopia;
- la RS di Welchman S et al 2010¹³ ha valutato l'impiego anche nella sigmoidoscopia.

Per quanto riguarda l'uso nella colonscopia gli studi inclusi sono gli stessi ed i risultati coerenti per le due RS quindi ai fini della presente valutazione si descrive unicamente la RS Cochrane più recente.

	RS Cochrane Aboumarzouk OM et al. 2011
Obiettivo	1. Confrontare l'efficacia nel controllo del dolore di iN ₂ O con altri trattamenti analgesici durante la colonscopia. 2. Confrontare iN ₂ O con altri trattamenti in termini di tempi per la dimissione, effetti collaterali, soddisfazione dei pazienti ed endoscopisti, tempi di completamento della colonscopia
Criteri di inclusione e studi inclusi	RCT di confronto tra iN ₂ O e placebo e tra iN ₂ O e trattamento farmacologico. Inclusi 7 studi, 547 pz : 5 RCT hanno confrontato iN ₂ O con diversi trattamenti (midazolam + fentanyl ev, propofol ev attraverso PCA, midazolam ev + petidina, midazolam ev + ketobemidone ev, petidina IM); 2 RCT hanno confrontato iN ₂ O con placebo o nessuna sedazione.
Risultati per obiettivo (1)	In 2 RCT iN ₂ O è stato giudicato più efficace della sedazione, in 4 RCT è stato giudicato ugualmente efficace, in 1 RCT è stato giudicato meno efficace.
Risultati per obiettivo (2)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tempo per la dimissione: in 6 RCT la dimissione è più veloce nel gruppo di iN₂O, in 1 RCT non è stata dimostrata differenza ✓ effetti collaterali: in tutti gli RCT è stata riportata minor frequenza di nausea nel gruppo di iN₂O, in nessun gruppo si sono verificate complicanze, in 2 RCT è stata riportata maggior frequenza di effetti collaterali nel gruppo che usa la sedazione, in 1 RCT nel gruppo che usa iN₂O ✓ soddisfazione pazienti: in 1 RCT la soddisfazione è maggiore nel gruppo di iN₂O, in 1 RCT è maggiore nel gruppo che usa la sedazione, in 2 RCT non è stata dimostrata differenza tra i due gruppi ✓ soddisfazione endoscopisti: in 2 RCT è maggiore nel gruppo che usa la sedazione, in 4 RCT non è stata dimostrata differenza tra i due gruppi ✓ tempi di completamento della colonscopia: non è stata dimostrata differenza.
Sintesi delle conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> ✓ i risultati degli studi non sono confrontabili e non è stato possibile eseguire la metanalisi per le differenze tra gli studi inclusi nelle modalità di valutazione dei risultati e per l'eterogeneità dei comparator con cui protossido è stato confrontato; ✓ dall'analisi dei singoli studi, secondo gli autori, è possibile concludere che la miscela protossido di azoto/ossigeno 50:50 sembra essere in genere di efficacia e safety paragonabili rispetto ai trattamenti comunemente utilizzati per la sedo analgesia in endoscopia digestiva ed è ben accettata dai pazienti; ✓ la miscela consente una dimissione più veloce e non influisce sulla durata totale della procedura, con effetti positivi sull'organizzazione e sui costi; ✓ non sono disponibili dati sull'esposizione del personale sanitario

La RS di Welchman S et al 2010 ha incluso 3 studi che hanno valutato l'efficacia di iN₂O (somministrato on demand) vs ossigeno nell'alleviare il dolore addominale durante la sigmoidoscopia, solo in uno studio si è ottenuta una riduzione statisticamente significativa del dolore con la miscela protossido di azoto/ossigeno.

Durante la discussione sono emerse le seguenti considerazioni:

- i prodotti a base di protossido di azoto/ossigeno (iN₂O) attualmente sono quattro e presentano indicazioni terapeutiche che dal punto di vista della pratica clinica possono di fatto essere ritenute sovrapponibili e tutti i prodotti sono utilizzabili con gli stessi device per la somministrazione e lo stesso sistema di evacuazione dei gas espirati. Tali caratteristiche consentono pertanto di considerare l'acquisto della miscela mediante una gara in concorrenza;
- **PARTOANALGESIA**: per quanto riguarda l'uso di iN₂O in questo ambito, le revisioni sistematiche disponibili hanno incluso gli studi disponibili in questo ambito che sono di piccole dimensioni e con elevata eterogeneità, per cui non è disponibile la metanalisi. In base ai risultati, tutti peraltro concordanti, si può affermare che la miscela gassosa sia risultata più efficace rispetto al placebo e meno efficace della



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

analgesia epidurale/spinale nel controllare il dolore durante il travaglio. I principali eventi avversi hanno riguardato il tratto gastroenterico (principalmente nausea e vomito) e il SNC (sonnolenza, vertigini); non si sono osservati effetti negativi sul neonato.

La partoanalgesia è stata recentemente inserita nei LEA: in alcune Aziende Sanitarie è stato scelto di rendere disponibile, su richiesta della partoriente, la analgesia per via epidurale che richiede la disponibilità di personale anestesista dedicato 24 ore. I differenti modelli organizzativi scelti e le condizioni legate alla paziente (es. allergie a farmaci, caratteristiche anatomiche, rifiuto della metodica di somministrazione) possono rendere la partoanalgesia con epidurale non sempre effettuabile;

Pertanto, per le ragioni sopra riportate, la CF AVEN ritiene che l'indicazione d'uso della miscela iN2O nella partoanalgesia sia inclusa in Prontuario e possa essere resa disponibile allo scopo di garantire una opzione ulteriore nel trattamento della parto analgesia.

- **ENDOSCOPIA:** va osservato quanto segue:
 - la Società Italiana di Anestesiologia considera gli anestetici gassosi – tra cui il protossido di azoto – ed il propofol in alternativa a midazolam, fentanyl e meperidina nei casi in cui occorre ottenere una maggior profondità del livello di sedazione;
 - per quanto riguarda l'uso di propofol (farmaco più efficace e con minori tempi di recupero) è universalmente accettato che debba essere riservato unicamente a personale anestesista, in quanto in grado di gestire le possibili complicanze a carico delle vie aeree che possono altrimenti risultare fatali. Per tale motivo, dato che la gestione della analgesia durante le procedure endoscopiche è affidata all'endoscopista, si utilizza di norma una miscela comprendente midazolam e meperidina/petidina per via e.v. che ha un buon effetto analgesico ed antispastico non associato al rischio di depressione respiratoria;
 - iN2O sembra avere, in base ai dati disponibili, un profilo di efficacia simile a quella delle miscele comunemente utilizzate nella sedoanalgesia in endoscopia digestiva;
- **PRONTO SOCCORSO:** non sono stati reperiti studi che abbiano valutato specificamente in questo ambito in pazienti adulti, fatta eccezione per un piccolo studio di Ducassè et al. in cui iN2O è stato utilizzato durante il trasporto in ambulanza in pazienti con dolore lieve / moderato da trauma. Nello studio iN2O è stato confrontato verso placebo rispetto al quale si è dimostrato più efficace nel ridurre il dolore percepito dal paziente. Inoltre iN2O è già stato inserito in Prontuario per tale indicazione in ambito pediatrico.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, le conclusioni della CF AVEN sono state le seguenti:

la CF AVEN ha espresso **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento della miscela protossido di azoto/ossigeno 50:50 per l'uso in procedure di breve durata che causano dolore lieve moderato nell'adulto, in analogia con quanto già deciso per l'uso pediatrico in precedenza.

L'applicazione a livello di ciascuna Azienda Sanitaria della decisione assunta deve essere subordinata alla valutazione tecnica di fattibilità in accordo con i servizi di Prevenzione e Protezione, il Servizio Tecnico e la Ingegneria Clinica ed alla predisposizione di protocolli d'uso specifici per ciascun campo di impiego.

Bibliografia

1. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: A systematic review. Am J Obstet Gynecol 2002;186:S110-26.
2. Jones L, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD009234. DOI: 10.1002/14651858.CD009234.pub2.
3. Klomp T, et al. Inhaled analgesia for pain management in labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009351. DOI: 10.1002/14651858.CD009351.pub2.
4. Likis FE et al. Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain: A Systematic Review. Anesth Analg 2014;118:153-67.
5. Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain. AHRQ Comparative Effectiveness Review Number 67, August 2012. http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/260/1175/CER67_NitrousOxideLaborPain_FinalReport_20120817.pdf
6. Atassi K et al. Prefixed Equimolar Nitrous Oxide and Oxygen Mixture Reduces Discomfort During Flexible Bronchoscopy in Adult Patients. A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. CHEST 2005; 128:863-8.
7. Man KH et al. A prospective clinical trial comparing self-administered nitrous oxide and haematoma block for analgesia in reducing fracture of the distal radius in an emergency department. Hong Kong j.emerg.med. 2010; 17:126-31.
8. Mahshidfar B et al. Reduction of Anterior Shoulder Dislocation in Emergency Department: Is Entonox® Effective? Bioimpacts. 2011; 1(4): 237-40.
9. Ducassè JL et al. Nitrous Oxide for Early Analgesia in the Emergency Setting: A Randomized, Double blind Multicenter Prehospital Trial. Academic Emergency Medicine 2013; 20:178-84.
10. Paris A et al. Nitrous Oxide-Oxygen Mixture During Care of Bedsores and Painful Ulcers in the Elderly: A Randomized, Crossover, Open-Label Pilot Study. J Pain Symptom Manage 2008;35:171-6.
11. Claeys A et al. Management of pain associated with debridement of leg ulcers: a randomized, multicentre, pilot study comparing nitrous oxide-oxygen mixture inhalation and lidocaine-prilocaine cream. JEADV 2011, 25, 138-44.
12. Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek SAH, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous Oxide for Colonoscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD008506. DOI: 10.1002/14651858.CD008506.pub2.
13. Welchman S et al. Systematic review: the use of nitrous oxide gas for lower gastrointestinal endoscopy. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 324-33.



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

IV. Presentazione delle decisioni assunte dalla CRF nelle riunioni di gennaio e febbraio 2015 ai fini della valutazione dell'inserimento in PT AVEN

- **Ulipristal (Esmya®), 28 compresse 5 mg, A Nota AIFA 51, RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ginecologo), PHT, Piano Terapeutico, G03XB02 APPROVATO**

Note della Segreteria Scientifica:

Ulipristal è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone con indicazione nel trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. Il farmaco si somministra per via orale. Un ciclo terapeutico ha la durata massima di tre mesi ed è ripetibile una sola volta (per un totale di max. 2 cicli complessivi).

La CRF ha elaborato una scheda di valutazione del farmaco approfondita (Documento PTR n. 247).

La CF AVEN ha espresso:

PARERE FAVOREVOLE all'inserimento di ulipristal in PT AVEN al fine di offrire una ulteriore opzione terapeutica in preparazione all'intervento chirurgico programmato, in donne in età fertile con fibromi uterini sintomatici, quando lo scopo è rendere possibile l'utilizzo di tecniche meno invasive (isteroscopia o laparoscopia), in accordo con quanto deciso dalla CRF (Doc PTR n.247).

La prescrizione dovrà avvenire mediante il **Piano Terapeutico Regionale** (Doc PTR n.246) la cui validità è di un ciclo con una durata massima di 3 mesi e rinnovabile una sola volta. L'erogazione è riservata alla sola **distribuzione diretta**.

- **Pasireotide (Signifor®), 60 fiale 1 ml di sol. sc 0,3 mg, 0,6 mg o 0,9 mg, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, neurochirurgo, internista), Registro e Piano Terapeutico su Piattaforma web AIFA, H01CB05 APPROVATO**

Note della Segreteria Scientifica:

Pasireotide è un analogo della somatostatina, autorizzato per il trattamento della malattia di Cushing (CD) nei pazienti adulti non candidabili a chirurgia (perché non indicata o in seguito a fallimento della stessa).

Il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea due volte al giorno ed è previsto che il dosaggio venga adattato in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità. La risposta viene valutata in termini di riduzione dei livelli di cortisolo libero urinario (UFC).

Il farmaco è soggetto a Registro web based AIFA a cui si associa un meccanismo di pay back per i pazienti non responder. Nei pazienti che rispondono, la terapia è destinata ad essere proseguita indefinitamente.

La CF AVEN ha espresso:

PARERE FAVOREVOLE all'inserimento di pasireotide in PT AVEN in accordo con la valutazione della CRF (DocPTR n.248).

La prescrizione dovrà avvenire attraverso il Registro web based AIFA da parte delle endocrinologie e delle medicine interne della Regione. L'erogazione è riservata alla sola **distribuzione diretta**.

- **Deferasirox (Exjade®), 28 cpr dispersibili 125 mg, 250 mg o 500 mg, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialista ematologo), PHT, V03AC03 APPROVATA L'ESTENSIONE DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

In accordo con quanto deciso dalla CRF, è stata inclusa in PT AVEN la estensione delle indicazioni d'uso di deferasirox al "Trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti di età pari e superiore a 10 anni".

Per una descrizione dettagliata delle prove di efficacia e sicurezza e delle considerazioni della CRF si rimanda all'Aggiornamento della scheda di valutazione di deferasirox (Documento PTR n. 54).

Disponibilità simeprevir e aggiornamento di Marzo 2015 del Documento sui farmaci per l'epatite C (Doc. PTR n. 229)

Simeprevir (Olysio®), 7 o 28 capsule 150 mg, A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialista internista, infettivologo, gastroenterologo), PHT, Registro web AIFA, J05AE14

A Marzo 2015 è stato aggiornato il Documento PTR n. 229 con le decisioni operative assunte dal gruppo di lavoro sui farmaci della epatite C; in particolare si è concordato di procedere come segue:

- trattare prioritariamente i casi clinici più gravi per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo (criteri AIFA 1,2,3,5,6 per sofosbuvir e simeprevir). Tali pazienti dovranno essere **convocati** per proporre il trattamento con DAA;
- valutare caso per caso se iniziare il trattamento con DAA nei pazienti che rientrano nel criterio AIFA 4, in occasione dei **controlli programmati**.
- continuare la prescrizione di sofosbuvir nei pazienti che possono trarre il massimo del vantaggio dal trattamento con lo schema terapeutico che comprende sofosbuvir + ribavirina + Peg interferone;



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- associare il simeprevir nei pazienti che possono trarre il massimo vantaggio dal trattamento con lo schema terapeutico che comprende sofosbuvir + simeprevir + ribavirina;
- attivare le richieste di uso compassionevole in tutti i casi in cui sia possibile e quando lo schema terapeutico che ne deriva sia considerato più vantaggioso per il paziente.

Il gruppo di lavoro ha inoltre concordato di:

- riunirsi mensilmente per monitorare l'andamento della prescrizione ed apportare le necessarie correzioni alla strategia individuata;
- valutare durante gli incontri mensili eventuali richieste per singoli pazienti in deroga a quanto stabilito ai punti 1 e 2. Le richieste dovranno essere inviate all'indirizzo e-mail: segreteria@regione.emilia-romagna.it

Infine, la prescrizione di simeprevir, riservata agli stessi centri del sofosbuvir, dovrà avvenire sia tramite la Piattaforma AIFA sia tramite la Piattaforma SOLE. La compilazione del Piano Terapeutico nelle due piattaforme è vincolante ai fini dell'erogazione diretta dei farmaci dell'epatite C da parte delle farmacie ospedaliere.

La CF AVEN ha ricevuto l'aggiornamento di Marzo 2015 del documento "Sofosbuvir e altri antivirali diretti nell'epatite C cronica - Documento di indirizzo per la definizione delle priorità d'uso sul breve termine" (Documento PTR n. 229) ed espresso **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento di simeprevir in PT AVEN.

Criteria condivisi sulla base dei quali valutare le richieste di nuovi farmaci per la terapia della Sclerosi Multipla

Sono attualmente disponibili in commercio due farmaci orali per il trattamento della sclerosi multipla (SM) relapsing remitting: dimetilfumarato e teriflunomide.

La CRF ha dato mandato ad un Gruppo di Lavoro multidisciplinare, nel quale sono stati coinvolti i neurologi della regione, di definire il posto in terapia di tali farmaci.

In attesa che il Gruppo concluda le proprie valutazioni, la CRF ha ritenuto di rendere comunque disponibili le nuove opzioni terapeutiche per trattare singoli casi: le richieste di utilizzo dovranno essere inviate alle CF di AV o ai NOP per AVEN per l'autorizzazione.

Al fine di favorire valutazioni uniformi, è stato chiesto al Gruppo di Lavoro multidisciplinare dei farmaci neurologici di definire criteri condivisi sulla base dei quali possano essere prese in esame le singole richieste di utilizzo. Sono stati, inoltre, predisposti dal Gruppo un "Foglio informativo paziente" per ciascun farmaco con lo scopo di descrivere brevemente i possibili benefici ed i rischi principali associati al trattamento con teriflunomide o dimetilfumarato. Tali fogli informativi dovranno essere consegnati ai pazienti all'atto della prescrizione. Per teriflunomide, dato il rischio teratogeno, è stato inoltre predisposto un Modulo di consenso informato.

Tale documentazione è stata inviata dal Servizio Politica del Farmaco ai clinici prescrittori, ai Servizi di Farmacia e alle Commissioni del farmaco di Area vasta.

Per quanto riguarda il Piano terapeutico (previsto per entrambi i farmaci sulla base della Nota AIFA 65), la CF AVEN decide che si chiederà al clinico prescrittore di compilare un Piano Terapeutico generico, che sarà valido ai fini della consegna della terapia ai pazienti da parte dei punti di Distribuzione Diretta, in attesa che il GdL regionale ne definisca uno ad hoc per questi farmaci.

V. Infliximab biosimilare: argomento in collaborazione con la CRF e le altre CF AV

infliximab biosimilare (Remsima[®], Inflectra[®]), 1 flac 100 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione ev, H RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti internisti, reumatologo, dermatologo, gastroenterologo), L04AB02

Dal 16 febbraio 2015 è disponibile in commercio il biosimilare di infliximab.

La Regione Emilia Romagna ha assegnato tra gli obiettivi alle Direzioni Generali delle Aziende Sanitarie di promuovere l'uso dei biosimilari negli ambiti terapeutici ove sono disponibili.

La Segreteria Scientifica della CRF ha pertanto predisposto una presentazione che è stata condivisa nell'ambito del Coordinamento delle Segreterie delle CF di Area vasta che affronta:

- aspetti regolatori generali che riguardano il processo di registrazione dei biosimilari e aspetti specifici relativi al biosimilare di infliximab;
- regole dell'esercizio di comparabilità e peculiarità relative al biosimilare in oggetto;
- prove di efficacia disponibili;
- regole del processo di estrapolazione della efficacia alle indicazioni per cui non sono disponibili studi clinici e modalità attraverso cui tale processo è stato condotto per infliximab biosimilare ai fini della registrazione per l'uso in ambito gastroenterologico e nella psoriasi/artrite psoriasica.

Tale presentazione è stata resa disponibile alle Commissioni di Area vasta, in modo da avere uno strumento operativo comune da utilizzare in incontri mirati con i clinici prescrittori.



Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

LA CF AVEN ha espresso il seguente parere:

ha stabilito di rendere disponibile il biosimilare di infliximab per l'uso nella pratica clinica e di dare mandato, all'economato capofila dell'AUSL di MO di procedere a richiedere un'offerta economica alle due Ditte Farmaceutiche che commercializzano il farmaco.
Inoltre è stato stabilito di iniziare una strategia per la implementazione delle decisioni assunte attraverso incontri con i clinici prescrittori.

VI. Monitoraggio dei consumi dei farmaci prescrittibili secondo la Nota AIFA 13 con particolare riferimento agli obiettivi regionali: confronto tra la prescrizione 2014 e la prescrizione 2013 (fonte flusso TERR regionale)

L'argomento è stato rimandato ai prossimi incontri.

La riunione si è conclusa alle ore 18.30