



EDITORIALE

- R&P: Una opportunità? p. 2

FORUM CLINICO

- Rischio e prevenzione: una storia e una opportunità per il futuro p. 4
- Acido ialuronico nella gonartrosi p. 7
- Riduzione delle prescrizioni potenzialmente inappropriate nell'anziano fragile ospedalizzato p. 13
- Utilizzo dei farmaci antipsicotici in soggetti anziani con demenza e disturbi comportamentali p. 21

ON THE HORIZON

- Il Diabete: quali tecnologie all'orizzonte p. 30

NOVITA` SULLE REAZIONI AVVERSE p. 38

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO p. 43

ATTUALITA` IN TERAPIA

- Acidinio bromuro p. 46
- Aflibercept p. 51
- Belimumab p. 55
- Glicopirronio bromuro p. 61
- Linagliptin+Metformina p. 66
- THC+CBD (Sativex ®) p. 72

MODIFICHE DEL PRONTUARIO p. 78



R&P: UNA OPPORTUNITÀ?

Autore

G Tognoni

Direttore
Consorzio
Negrisud

La pubblicazione dello studio R&P¹, i cui risultati sono stati presentati anche in questa sede, è stato indubbiamente un evento importante per la Medicina Generale italiana, entrata in modo ufficiale, per la prima volta, nel “tempio sacro” del *New England Journal of Medicine*.

Il commento—comunicato stampa preparato dal chairman dello studio, Massimo Tombesi, riassume bene le implicazioni ed il significato di questo risultato, ancor più importante perché collettivo. Avendo vissuto per lunghi mesi l’iter editoriale del lavoro, mi sembra che valga la pena riprendere alcune note di cronaca-strettamente reali e ciò non per il gusto del gossip, ma per una sottolineatura-condivisione responsabile di alcuni nodi culturali che rappresentano (forse) la novità più duratura di R&P.

1. I risultati rispetto agli Omega-3 sono stati “neutri”. Tecnicamente, dal punto di vista del trial, non si produce una nuova indicazione. Rispetto allo studio nel suo complesso, la risposta è profondamente positiva: la gestione attuale del rischio cardiovascolare percepito come “alto” dalla MG coincide con un profilo di rischio abbastanza basso tale da andare contro tutte le previsioni iniziali e quindi da rendere in questo senso impossibile uno studio randomizzato-controllato capace di documentare eventuali differenze.

2. Il dato più stupefacente è il silenzio assoluto del *N Engl J Med* e della letteratura internazionale, (una nota critica? Un editoriale pieno di domande?) di fronte alla ovvia contraddizione tra i “nostri” risultati e quelli “miracolosi” pubblicati da colleghi spagnoli sullo stesso giornale² che documentano la “evidenza” (cioè la prevenzione obbligata) di somministrare dosi massicce, da carico, di olio extravergine d’oliva e/o di noci, per decidere finalmente tra una dieta mediterranea come raccomandazione e pratica medica (un LEA rimborsabile perché EBM?) o un impegno strettamente alimentare e perciò di mercato lasciato alla buona volontà e al buon gusto di ognuno.

3. Per i due studi, le ragioni per “giustificare” i risultati opposti si rincorrono, ma non vanno, da una parte e dall’altra, al di là di ipotesi di buona volontà. Forse è tempo di riconoscere una più profonda e difficile responsabilità della medicina generale (che la vuole?): quella di documentare epidemiologicamente (questo è il metodo collettivo di R&P) ed in maniera “normale”, cioè permanente, che cosa succede ai propri pazienti, senza “aggrederli”, ma accompagnandoli e documentando, se e quanto gli eventi (rari e che non aggiungono lavoro!) sono “percepiti” (=ragionevolmente descrivibili) come “spiegabili” e “evitabili” o meno.

4. L'osservazione più critica imposta dai referee del *N Engl J Med* è stata quella di ridurre a una citazione "neutra" come una nota banale di cronaca, il ruolo di una Medicina Generale capace di essere responsabile dei propri pazienti, come la vera novità di R&P. La "bibbia" del sapere medico chiede che il sapere rimanga qualcosa di riconducibile a eventi o a "end point", che sono il risultato d'interventi ben predefiniti: una cultura quotidiana, che dialoga in modo responsabile con la variabilità dei rischi e delle scelte individuali, non viene riconosciuta come "risultato". E' più normale accettare e pubblicare risultati neutri o miracolosi, che riconoscere che le componenti mediche di termini come *rischio e prevenzione* non hanno oggi fondamento traducibile in linee guida basate su evidenze "tecniche".

5. Ma ritorna allora la domanda, che mi sembra più nuova, che nasce da R&P per la MG e che rimane ancor più attuale perché rigettata dal *N Engl J Med*: vuole o può la MG italiana assumere, non come oggetto di studio, ma come una normale identità, il raccontare periodicamente (magari con gli stessi strumenti di R&P) che cosa succede ai propri pazienti- nelle diverse età e declinazione di genere- cioè quelle persone con le quali dialoga e contratta quotidianamente?

Un R&P che continua, potrebbe essere uno dei modi per affermare (nel campo cardiovascolare, e/o della complessità, e/o della fragilità), proprio oggi, che il diritto alla salute è una cultura operativa e non una somma di LEA.

Riferimenti Bibliografici

1. The Risk and Prevention Study Collaboration Group: n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New Engl J Med* 2013; 368: 1800-08.
2. Estruch R et al: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.

RISCHIO E PREVENZIONE: UNA STORIA E UNA OPPORTUNITA' PER IL FUTURO

Autore

M Tombesi

CSeRMEG,
Chairman di
R&P

E' evidente che un trial clinico randomizzato e controllato, condotto da oltre 800 medici di medicina generale e con una qualità metodologica tale da aver fruttato la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine*, non sia un evento da poco.

Ma è d'obbligo ricordare che lo studio *Rischio & Prevenzione*¹ non sia stato solo un trial sulla (in)efficacia preventiva degli n-3 PUFA nella prevenzione cardiovascolare.

Un lavoro durato più di 10 anni, se si considera tutta la fase iniziale di progettazione, è anche una storia che può essere raccontata, in modo meno freddo, di una pubblicazione che riporta un tassello di conoscenza di per sé certamente non rivoluzionaria. Prima di tutto perché la forma "trial", come metodo di produzione di conoscenza, non è quasi mai rivoluzionaria: molte conoscenze preliminari, solitamente ben sedimentate nella loro plausibilità biologica, ancorché ovviamente non conclusive, sono necessarie perché sia matura una effettiva sperimentazione; inoltre anche perché la pubblicazione sulla pur prestigiosissima rivista

(praticamente il "sogno" di tutti i ricercatori in campo medico e di cui siamo ovviamente felici) sterilizza di fatto (anche un po' troppo -vedi il punto 4 dell'editoriale di Tognoni-) tutta la storia, o meglio le storie, che vi sono dietro, prima, dentro e anche dopo.

In parte è inevitabile, ma molti altri fatti meritano di essere almeno raccontati.

Questa breve nota non può che farvi un accenno.

La storia del "prima" è un po' il racconto di come nasce un progetto, non solo per lo sviluppo di conoscenza sulla base di una

domanda, ma anche per la presa in carico (esattamente come già nel PPP²) di una domanda formulabile nella sua triplice valenza di "bisogno" dei pazienti (ottenere interventi idonei a migliorare la prevenzione cardiovascolare), di "responsabilità" dei medici di medicina generale nel riuscirvi e, non ultimo, di impegno della MG come comunità scientifica e professionale nell'esplorare e documentare le proprie pratiche. Come si poteva fare? Nel protocollo c'è scritto tutto: ottimizzare gli interventi di efficacia documentata, impegnandosi per superare i vari gap tra teoria (conoscenze) e pratica clinica (professione), e verificare inoltre se un ulteriore intervento di plausibile efficacia preventiva era effettivamente tale. Tutto ciò (facile a dirsi) richiedeva uno studio con caratteristiche epidemiologico-descrittive, con l'annidamento di un trial randomizzato al suo interno (molto meno facile e molto originale).

R&P nasce come passo logico successivo a due altre ricerche: lo studio PPP, pubblicato sul *Lancet* nel 2001, e lo studio GISSI-Prevenzione³, pubblicato dall'Istituto Mario Negri. Da un lato un gruppo di ricercatori sul campo, MMG che accettavano la logica della ricerca che si impara facendola, intesa come farsi carico di un problema e della responsabilità di sperimentarne una soluzione e dall'altro uno studio come il GISSI-P, da cui emergeva la possibilità di ridurre la mortalità (specie per morte improvvisa) nel post-infarto con un supplemento di n-3 PUFA.

Qual era il prodotto logico dei due studi?

Con la trombolisi e le unità coronariche, la mortalità per infarto nei pazienti ospedalizzati era stata drasticamente ridotta nel volgere di pochi anni, ma una percentuale molto alta di pazienti con infarto miocardico, attorno forse ad un terzo, non riesce neppure ad arrivarci in ospedale, perché muore prima, o subito, per un'aritmia.

Quindi, come sfondo generale: quale contributo può aggiungere di suo la MG, per quanto le compete, ai successi della medicina ospedaliera? E nello specifico: se si dispone di un trattamento, da destinare a pazienti ad alto rischio, che anche non evitando l'infarto riduca però il rischio di morte improvvisa, allora migliaia di pazienti potrebbero giungere in ospedale in fase acuta ed essere probabilmente salvati.

E se si ottimizza opportunamente – rispetto alle cure abituali - l'uso di tutti gli strumenti preventivi disponibili per pazienti ad alto rischio vascolare, i casi potrebbero comunque essere ridotti.

Non certo un'ipotesi peregrina, né il gusto puro e semplice di sperimentare "una pillola in più" per pazienti che già ne prendono un bel po', ma una ipotesi che, se dimostrata, poteva cambiare la storia della prevenzione cardiovascolare. Di sicuro non siamo stati gli unici a fare ragionamenti di questo genere, e infatti più o meno negli stessi anni in cui partiva R&P sono iniziati diversi altri studi simili, in popolazioni parzialmente diverse (ad esempio diabetici e scompensati) tutti giunti a conclusione negli ultimi mesi e tutti con risultati purtroppo sostanzialmente negativi o al di sotto delle attese. Ma sappiamo bene che in medicina non tutto ciò che è plausibile è reale.

In realtà valutare l'outcome "morte improvvisa" era impraticabile (diversamente dal caso di pazienti già infartuati, a rischio ben più alto), perché avrebbe richiesto un trial di dimensioni smisurate, tuttavia la suggestione faceva parte del percorso di ideazione dello studio ed è giusto ricordarla; inoltre i molteplici effetti pleiotropici (sulla carta tutti favorevoli) degli n-3 PUFA potevano nell'insieme dare risultati favorevoli, imprevedibili senza una ricerca *ad hoc* e quindi meritevoli di sperimentazione.

Solo la MG, il luogo dove il rischio cardiovascolare viene stimato, documentato e trattato opportunamente, poteva praticare e documentare i risultati di un lavoro di tal genere. Lo studio, più che non i risultati di un trial, racconta perciò la storia di un gruppo di MMG che sono riusciti a coinvolgere 12.000 pazienti per farli partecipare ad una sperimentazione, descrivendo nel contempo, come in un diario clinico, le pratiche seguite negli anni per la riduzione del rischio vascolare. Il rigore del doppio cieco randomizzato (artificio metodologico essenziale) non è stata un'idea impraticabile per i MMG, e inoltre lo stile negoziale (normale nella MG) è entrato nel protocollo di ricerca: da qui la condivisione col paziente delle priorità da darsi per ottimizzare gli interventi preventivi. Un metodo che, se garantisce risultati certamente migliori, non è certo usuale nelle ricerche, in cui la voce del paziente non è neppure presa in considerazione, se non in studi che l'abbiano come oggetto specifico. L'auspicio di una MG che produce la conoscenza di cui ha bisogno, fondata sulla pratica reale e non su setting sperimentali separati, si è

perciò ben realizzato ancora una volta in R&P, anche se dovrà essere ulteriormente sostenuto (vedi i punti 3 e 5 dell'editoriale di Tognoni) perché non si può ancora certo dire che sia parte di una cultura radicata e generalizzata della Medicina Generale.

Il lavoro pubblicato riguarda solo la parte "trial" di R&P. Gli altri dati, della parte epidemiologica, raccontano come si è modificato il profilo di rischio dei pazienti randomizzati nell'arco degli anni. Purtroppo questa parte, almeno altrettanto interessante del trial, non poteva avere nel disegno dello studio un gruppo di controllo, e perciò non ci possiamo aspettare un analogo risalto in una pubblicazione di pari prestigio. Sta però di fatto che si è avuta, rispetto alle proiezioni epidemiologiche, una riduzione molto rilevante degli eventi (quasi la metà dell'attesa), verosimile conseguenza dalla rilevante riduzione dei fattori di rischio: pressione arteriosa e dislipidemie, che sono espressione di migliori trattamenti farmacologici, ma anche fumo e alimentazione, che sono probabile espressione dell'impegno dei MMG in ambiti nei quali spesso i risultati – almeno in tempi non brevi - sono assai modesti. Probabilmente proprio questi risultati di R&P possono costituire a loro volta la premessa (oltre che l'esempio) per altre ricerche, mentre il trial sugli n-3 PUFA si limita ad archiviare un'ipotesi. Sta a noi mantenere aperto il filone assai promettente.

In conclusione, R&P documenta la possibilità di cure ottimali in pazienti a rischio vascolare seguiti dai MMG secondo il proprio usuale stile di lavoro, senza scomodare modelli organizzativi "proattivi" (che meritano attenzione, ma che per quanto attiene agli esiti clinici, vanno valutati pragmaticamente).

R&P è un esempio, da questo punto di vista, che la MG sa fare bene per conto proprio (fino a prove contrarie o con altri modelli assistenziali), e con gli strumenti, i metodi e l'organizzazione che le sono propri, se è stimolata ad avere attenzione ai problemi (come ovviamente avviene nel corso di una sperimentazione). Un risultato non da poco per una MG continuamente accusata di omissioni, inefficienze, inerzie terapeutiche, "gap" tra teoria e pratica e mancato raggiungimento di "target" più o meno arbitrariamente fissati da linee-guida e continuamente resi più stringenti.

Riferimenti Bibliografici

1. The Risk and prevention study collaboration group: n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New Engl J Med* 2013; 368: 1800-08.
2. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP): Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general Practice. *Lancet* 2001, 357:89-95.
3. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.

ACIDO IALURONICO NELLA GONARTROSI

Autore

L. Bozzini

Farmacista,
Verona.

Nel trattamento dell'artrosi del ginocchio, l'efficacia della viscosupplementazione con infiltrazioni di acido ialuronico è controverso e contrastanti ed inconcludenti appaiono i risultati a cui sono pervenute varie revisioni sistematiche e metanalisi in merito condotte. Probabilmente ciò dipende in gran parte dalla bassa qualità degli studi disponibili. Esistono anche incertezze sulla sicurezza dell'intervento. Sono necessari ulteriori studi clinici metodologicamente rigorosi per definire il reale profilo terapeutico di questo prodotto, in Italia maggiormente disponibile ed utilizzato sia come dispositivo medico che come medicinale.

Gonartrosi

L'artrosi del ginocchio (o gonartrosi) è un disturbo di frequente riscontro nella pratica clinica, spesso invalidante, che costituisce un notevole onere ed impegno per medici e pazienti, in quanto le opzioni terapeutiche sono estremamente limitate e nessuna di esse è curativa. È noto che molti prodotti indicati per il trattamento di tale patologia possono provocare effetti negativi nei soggetti con caratteristiche predisponenti a tali eventi. Così, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono gravati di una serie di effetti avversi che, nei casi più gravi, variano da emorragie gastrointestinali a infarto del miocardio. Lo stesso paracetamolo, considerato il farmaco analgesico più sicuro, è in grado di provocare danno epatico anche letale in caso di sovradosaggio¹ e, specie per somministrazioni continuative, può indurre reazioni cutanee di vario tipo e gravità, reazioni di ipersensibilità, anemia e trombocitopenia, alterazioni della funzionalità epatica, alterazioni a carico del rene, reazioni gastrointestinali e vertigini (vedi, ad es. Scheda tecnica di *Tachipirina*[®]).

A partire da ciò, si intuisce come una terapia da attuarsi a livello topico, proprio grazie alla sua potenziale capacità di limitare gli effetti tossici sistemici, sia giustificata. Le iniezioni intrarticolari di corticosteroidi, utilizzate da decenni nel trattamento dell'artrosi, mostrano di essere relativamente sicure, anche se la loro utilità è limitata da una durata dell'effetto notevolmen-

te inferiore all'intervallo consigliato tra dosi². Un intervento molto diffuso è l'infiltrazione nel ginocchio di acido ialuronico, un polisaccaride ad alto peso molecolare, componente naturale del liquido sinoviale dove, grazie alla sua viscoelasticità, agisce come lubrificante ed ammortizzatore fluido³, aiutando a mantenere le caratteristiche strutturali e funzionali della matrice cartilaginea. L'intervento è detto anche viscosupplementazione.

Nei soggetti colpiti da artrosi, l'acido ialuronico si depolarizza ad una velocità più elevata della norma, con una riduzione del suo peso molecolare e della concentrazione nel liquido sinoviale⁴. Per tale motivo, è stato ipotizzato che l'infiltrazione di acido ialuronico nelle articolazioni artrosiche possa ripristinarne la viscoelasticità, riducendo il dolore articolare e migliorando la funzione dell'articolazione. L'efficacia dell'intervento è tuttavia molto controversa ed è stata valutata nella gonartrosi, rispetto a interventi placebo o nessun intervento, in diversi studi e metanalisi, come di seguito riportato.

2005. Una prima metanalisi ha valutato l'efficacia di iniezioni di acido ialuronico per l'artrosi del ginocchio in confronto a placebo⁵. Sono stati identificati 22 studi che avevano utilizzato come end point la modifica del dolore e della funzione dell'articolazione. In base ai risultati, sono evidenziate, nelle prime settimane, una riduzione del

15% del dolore, ritenuta clinicamente significativa, e nessuna modifica della funzione del ginocchio, in qualsiasi periodo di tempo dopo l'intervento⁵.

2006. Da parte della Cochrane Collaboration è attuata una revisione sistematica di 76 studi clinici sull'impiego della viscosupplementazione nel trattamento dell'artrosi del ginocchio⁶. Le conclusioni degli autori sono che la *"viscosupplementazione è un trattamento efficace con effetti benefici su dolore, funzione e valutazione globale del paziente, e ciò in differenti periodi successivi all'infiltrazione, ma soprattutto in quello compreso tra la quinta e tredicesima settimana"*⁶. Gli autori sottolineano inoltre che la riduzione del dolore, anche se generalmente di piccola entità, è paragonabile alla terapia con FANS per via orale e con corticosteroidi intrarticolari. Pochi gli eventi avversi segnalati negli studi presi in considerazione⁶.

2007. Una nuova metanalisi di 42 studi e in più di 5.000 pazienti, condotta dall' *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, giunge a concludere che, in generale, gli studi sulla *"viscosupplementazione riportano, rispetto a placebo, effetti positivi sui punteggi di dolore e funzione del ginocchio, anche se poco chiari sono i dati sul reale beneficio clinico"*⁷. Da parte degli autori è evidenziato che la variazione media del punteggio del dolore, anche se costante e statisticamente significativa, appare piccola, con differenze medie ponderate nel range di 1-22, 5 di una scala analogica visiva (VAS) di 100 punti⁷. Anche se non esiste alcuna definizione conclusiva sul significato clinico di variazioni di punteggi di scale del dolore, diversi autori considerano che vi sia un miglioramento clinicamente significativo se la variazione è compresa tra 20 - 40 punti su 100. Per quanto concerne l'impatto della

viscosupplementazione sul recupero della funzione, dal momento che molti studi non hanno seguito i pazienti oltre i tre mesi, i risultati sono molto dubbi e inconclusivi⁷.

2007. Alcuni autori prendono in esame sei revisioni sistematiche che hanno valutato le infiltrazioni di acido ialuronico nella gonartrosi, rispetto a interventi placebo o nessun intervento, osservando che l'efficacia dell'intervento risulta molto controversa: tre di esse hanno concluso che era più efficace degli interventi di confronto, tre no⁸. E anche quando la risposta all'infiltrazione di acido ialuronico portava a risultati positivi, il miglioramento del dolore e della funzione mostrava di essere mediamente di limitata entità, troppo piccolo per essere clinicamente importante⁸.

2011. Una nuova metanalisi⁹ valuta i risultati di 54 studi clinici, pubblicati tra il 1983 e il 2009, in cui è stato posto a confronto il trattamento intrarticolare della gonartrosi con acido ialuronico o con placebo⁹. La ricerca descrive la traiettoria terapeutica del trattamento sul dolore artrosico per 6 mesi dopo l'infiltrazione, evidenziando che risulta efficace nel giro di 4 settimane, raggiunge il suo picco a 8 settimane e mostra una attività residua rilevabile a 24 settimane. L'entità dell'effetto di picco dell'acido ialuronico appare inoltre superiore a quella di altri analgesici (paracetamolo, FANS, COX-2 inibitori) segnalata in vari studi⁹.

2012. Un'altra revisione sistematica giunge invece a concludere che *"l'iniezione intrarticolare di acido ialuronico in soggetti con gonartrosi determina benefici irrilevanti sul dolore e del tutto assenti sulla funzione articolare, e nel contempo si associa ad un aumentato rischio di eventi avversi anche gravi e di reazioni locali indesiderate. Pertanto, l'impiego di queste preparazioni va scoraggiata"*¹⁰. A tale drastico

giudizio è pervenuto un gruppo di ricerca internazionale, che comprendeva anche il Centro di Scienze dell'Invecchiamento G. D'Annunzio dell'Università di Chieti. Da parte degli autori è stata effettuata una revisione di 89 trial randomizzati (in totale, 12.667 pazienti), in 68 dei quali la viscosupplementazione era stata confrontata con una tecnica simulata e, nei rimanenti, con nessun intervento. Un follow-up superiore a 3 mesi era stato attuato in 40 degli 89 studi¹⁰. L'intensità del dolore è stata scelta quale outcome primario di efficacia e, come outcome secondario, la funzione fisica. La differenza prespecificata clinicamente importante era una dimensione degli effetti pari a -0,37, corrispondente a 0,9 cm di una scala analogica visiva di 10 cm. Le manifestazioni acute nel sito di iniezione, quali rossore, dolore, gonfiore, entro 24-72 ore, erano predefinite quale outcome primario di sicurezza. Outcome secondari erano (in ordine gerarchico): eventi avversi gravi, sospensioni o uscite dallo studio per eventi avversi, eventi avversi complessivi, effusioni nel ginocchio iniettato, qualsiasi evento avverso locale a livello dell'articolazione infiltrata¹⁰.

Nel complesso, in 71 trial (quasi 10.000 pazienti), è stata evidenziata una lieve riduzione dei punteggi del dolore: in media -0,37 (IC 95%, da -0,46 a -0,28); tuttavia, anche tale modesta intensità dell'effetto è apparsa influenzata a seconda delle dimensioni dello studio, della valutazione in cieco dell'outcome e dello stato di pubblicazione¹⁰.

Nei restanti 18 studi, tutti di ampie dimensioni (5.094 soggetti) con valutazione dell'esito in cieco, l'entità dell'effetto analgesico è apparsa clinicamente irrilevante, pari a 0,11 (IC 95%, da -0,18 a -0,04),

mentre in altri 5 studi non pubblicati¹⁰ (1.149 pazienti, 12% del numero totale incluso nella metanalisi) l'effetto è risultato pari a un insignificante -0,03¹⁰.

Per quanto concerne la sicurezza dell'acido ialuronico, gli autori della metanalisi hanno evidenziato che in 6 studi (811 soggetti) essa determinava un aumento del rischio di riacutizzazioni (anche se non statisticamente significativo: RR = 1,51), e in 14 studi (3.667 pazienti) l'insorgenza di gravi eventi avversi (RR, 1,41; IC 95% 1,02 - 1,97)¹⁰.

I più frequenti risultavano correlati al sistema gastrointestinale, ma prevalentemente osservati nel gruppo di controllo (2 eventi tra i soggetti sottoposti a viscosupplementazione rispetto a 8 tra i controlli). Il gruppo trattato con acido ialuronico mostrava invece una maggior frequenza di eventi avversi sul sistema cardiovascolare (5 eventi verso 2), muscolo-scheletrico (4 verso 2) e neoplasie (6 verso 0).

2012. A firma degli autori della metanalisi 2011⁹, compare in *Nature Reviews Rheumatology* un articolo dal titolo "Artrrosi: la viscosupplementazione è realmente così insicura?"¹¹, che replica alla metanalisi di Rutjes e al., precedentemente riportata¹⁰. A questi ultimi viene innanzitutto contestata l'affermazione di tossicità, anche grave, dell'acido ialuronico, che definiscono "sorprendente e necessitante di responsabile approfondimento, perché, se esatta, i pazienti sono esposti a rischi imprevisi; se erronea, i pazienti possono optare per alternative più tossiche"¹¹. Secondo l'articolo di *Nature*, prima di giungere a concludere in modo definitivo che i prodotti a base di acido ialuronico presentano una tossicità inaccettabile, sono necessarie alcune considerazioni.

La prima è che, da parte di nessun gruppo di metanalisti o di esperti di linee-guida o

autori di studi clinici importanti, la sicurezza è stata identificata come problema rilevante di preoccupazione nell'utilizzo dell'acido ialuronico¹¹. Inoltre, sempre secondo *Nature*, su 14 studi utilizzati da Rutjes nella metanalisi per calcolare i rapporti di rischio relativo di eventi avversi gravi, 10 affermano che tali eventi non sono correlati al trattamento e solo uno ne segnala la correlazione (un caso di vasculite cutanea e uno di grave reazione cutanea)¹². I restanti casi di reazioni gravi si sono verificate in tre studi non pubblicati, i cui risultati non sono né palesemente disponibili, né riportati nella metanalisi di *Annals*¹⁰ 2012, pertanto sono complessi da valutare¹¹. Il secondo problema è che, con l'eccezione delle reazioni cutanee locali o di quelle sinovitiche, è difficile distinguere una base biologicamente plausibile che correli le infiltrazioni di acido ialuronico agli eventi avversi segnalati, che includono infarto miocardico, attacco ischemico transitorio, neoplasie diverse, polmonite, degenerazione maculare, frattura, ostruzione intestinale, incontinenza urinaria, sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, distorsioni alle articolazioni^{10,11}.

Per quanto concerne l'efficacia della viscosupplementazione, secondo gli autori dell'articolo di *Nature*¹¹, la spiegazione della discordanza tra le due metanalisi^{9,10} (non clinicamente rilevante secondo Rutjes¹⁰, clinicamente importante otto settimane dopo l'infiltrazione, secondo Bannuru⁹) risiederebbe nel fatto che, in una (Bannuru) è stato valutato l'effetto dell'acido ialuronico nella sua traiettoria terapeutica⁹, mentre nell'altra (Rutjes) è stato misurato l'effetto a un tempo prestabilito, che probabilmente coincideva con un declino dell'effetto¹⁰.

Acido ialuronico: specialità medicinale o dispositivo medico?

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano ad alto peso molecolare, composto da una sequenza ripetuta di unità disaccaridiche costituite da N-acetil-glucosamina ed acido glucuronico. La produzione farmaceutica di tale prodotto si attua con due metodi: estrazione e purificazione da creste di gallo, fermentazione biologica da colture batteriche. La viscosupplementazione consiste nella iniezione intrarticolare di acido ialuronico dopo aspirazione di eventuali effusioni presenti nell'articolazione.

Una soluzione di acido ialuronico iniettabile per via intrarticolare è stata introdotta in commercio in Italia (primo paese del mondo) nel 1987 con la denominazione di *Hyalgan*[®] - Fidia, 1 fiala 20 mg/2ml, farmaco poi registrato con la stessa denominazione in numerosi paesi europei ed extraeuropei. Il prodotto è stato commercializzato con stato giuridico di specialità medicinale con l'indicazione: gonartrosi di lieve e media gravità. Una decina di anni dopo sono state registrate in Italia due altre specialità medicinale (*Artz*[®] - *Hyalart*), con le stesse indicazioni di *Hyalgan*[®].

Oltre trenta preparazioni per iniezione intrarticolare di acido ialuronico sono state poi poste in commercio, ma non più come medicinali, ma come dispositivi medici. Esiste una differenza notevole tra medicinali e dispositivi, soprattutto per quanto concerne l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). L'AIC di un medicinale avviene dopo la presentazione di un dossier di documentazione, contenente i dati chimici, biologici, farmaceutici, tossicologici relativi al farmaco, oltre a quelli clinici, i più importanti, ottenuti mediante studi

condotti su popolazioni idonee, per un tempo necessario, secondo una metodologia rigorosa e ripetibile. I dispositivi medici, invece, impongono al produttore di fornire la documentazione essenziale che ne evidenzia la sicurezza ed altri requisiti di interesse collettivo, quali quelli di efficacia che i prodotti debbono rispettare, senza però prescrivere dettagli tecnici per raggiungere l'ottemperanza a tali requisiti. Spetta al fabbricante accertare che il dispositivo soddisfi tali requisiti essenziali mediante un dossier tecnico valutato da un organismo indipendente, abilitato a rilasciare il marchio CE.

E' evidente che l'AIC di un dispositivo medico, a parità di prodotto, è molto meno onerosa rispetto a quella di una specialità medicinale, soprattutto in termini di valutazione clinica e, per l'acido ialuronico, risulta anche meno restrittiva nella formulazione delle indicazioni. Così le tre specialità medicinali (*Artz*®, *Hyalgan*®, *Hyalart*®) presentano la sola indicazione "Gonartrosi di lieve e media entità", mentre le indicazioni dell'acido ialuronico come dispositivo medicinale nei 34 marchi registrati in Italia sono le più disparate. Rispetto alle tre specialità medicinali, il cui costo per fiala è attorno i 37 euro, i dispositivi medici possono raggiungere un costo molto più elevato.

Va infine ricordato che l'acido ialuronico, oltre che essere utilizzato nella viscosupplementazione delle articolazioni, trova largo impiego in campo estetico per eliminare le rughe, aumentare le labbra, correggere le cicatrici della pelle, e, in ambito sessuale, per prevenire l'eiaculazione precoce migliorando la prestazione sessuale e per ridare alle grandi labbra la forma ed il volume perduti.

In conclusione:

In base agli studi condotti ed ai risultati attualmente disponibili, è molto difficile assegnare un ruolo preciso alla viscosupplementazione nel trattamento dell'artrosi del ginocchio. Probabilmente ciò dipende da un certo grado di scetticismo nei confronti di tale procedura, provocato dalla bassa qualità degli studi a suo sostegno, attuati quasi sempre dai produttori, e con bias di pubblicazione. Ad esempio, le raccomandazioni di *AHRQ*¹³ e *American Academy of Orthopaedic Surgeons*¹⁴ sono inconclusive, largamente a causa delle incertezze dei risultati degli studi clinici disponibili.

Se ai dubbi sull'efficacia della viscosupplementazione con acido ialuronico si aggiungono quelli sulla sua sicurezza, aumentano ancora di più le perplessità sull'impiego della procedura, che, oltre per il ginocchio, è proposta per l'artrosi di altre articolazioni, quali anca, spalla, caviglia e piccole articolazioni. L'impiego dell'acido ialuronico è pertanto molto controverso: alcuni esperti sostengono che le infiltrazioni aiutano ad alleviare il dolore e la disabilità, altri suggeriscono che tale pratica risulta in gran parte inefficace e, in alcuni casi, anche rischiosa (oltre che costosa).

A proposito della possibile tossicità del farmaco/dispositivo, un invito a preoccupazioni più contenute sembra derivare dall'articolo di *Nature*¹¹, secondo il quale è difficile sostenere la causalità di molti degli eventi avversi gravi provocati dal farmaco e quindi appare poco probabile il rischio di reazioni pericolose in seguito ad infiltrazioni. Un dato di fatto è certo: come si diceva in premessa, l'artrosi è un disturbo con scarse opzioni terapeutiche e nessuna di esse è curativa, e l'acido ialuronico è da inserire in questa area grigia della terapia.

Acido ialuronico nella gonartrosi

Tutto ciò impone la necessità di ricerche e di studi clinici metodologicamente rigorosi, la cui attuazione pratica appare piuttosto difficile, specie per l'acido ialuronico, le cui preparazioni sono quasi tutte classificate come dispositivi medici invece che come farmaci.

Riferimenti Bibliografici

1. Craig DG. et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73:285-94
2. Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1704-12
3. Brandt KD et al. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1192-203
4. Balazs EA et al. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993; 39: 3-9
5. Arrich J et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1239-42
6. Bellamy N et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database Systematic Reviews* 2006 Issue 4
7. Samson DJ et al. Treatment of Primary and Secondary Osteoarthritis of the Knee. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Sep 1, Report No. 157
8. Campbell J et al. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:1424-36
9. Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:611-9
10. Rutjes AW et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:180-91
11. McAlindon TE, Bannuru RR. Is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nature Reviews Rheumatology.* 2012; 8:635-36
12. Huskisson EC et al. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38, 602-607
13. Samson DJ et al. Treatment of Primary and Secondary Osteoarthritis of the Knee. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Disponibile in: <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/oaknee/oaknee.pdf> .Accesso: Aprile 2013.
14. Richmond et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Treatment of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty) *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17:591-600

RIDUZIONE DELLE PRESCRIZIONI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATE NELL'ANZIANO FRAGILE OSPEDALIZZATO

Risultati preliminari di un progetto pilota dell'ULSS 16 di Padova

Autori

U Gallo¹,
D Tinjala²,
F Bano¹,
F Mannucci¹,
P Toscano¹,
AM Grion¹

¹ Dipartimento
Interaziendale
Assistenza
Farmaceutica
ULSS 16—
Padova

² Studente
Chimica
Tecnologie
Farmaceutiche -
Università degli
Studi di Padova

Le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) sono riconosciute essere uno dei principali fattori che, nell'anziano, possono contribuire alla comparsa di gravi reazioni avverse (ADR). Nell'ULSS 16 di Padova è stato avviato il progetto pilota SAFE (Safety Alerts for Frail Elderly) allo scopo di valutare se l'intervento di un farmacista nel comunicare al medico curante le PPI, sia in grado migliorare l'appropriatezza prescrittiva nell'anziano fragile. In questo articolo verrà illustrato il metodo utilizzato per la rilevazione delle PPI e verranno presentati i risultati preliminari di questo progetto.

Introduzione

Con il termine di prescrizione potenzialmente inappropriata (PPI) si intende l'impiego di un medicinale in un contesto nel quale il rischio di una reazione avversa (Adverse Drug Reaction, ADR) supera il beneficio atteso, soprattutto qualora esista un'alternativa più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica. Gli anziani sono particolarmente suscettibili a manifestare reazioni avverse sia per le modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche correlate all'età che per l'elevato grado di fragilità, al quale contribuiscono diversi fattori come le co-morbidità, le disabilità e i complessi regimi di polifarmacoterapia¹.

Dati di letteratura indicano che circa il 6-11% dei ricoveri in età senile sono riconducibili ad una ADR² e che oltre l'80% di questi eventi risultano generalmente prevedibili, e quindi evitabili, nella pratica clinica³.

In questo contesto le PPI sono state riconosciute essere tra i principali fattori che possono contribuire nel determinare la comparsa di ADR prevedibili, anche in funzione del loro frequente riscontro nella popolazione geriatrica che, secondo alcune recenti stime, sembra interessare una percentuale di anziani compresa tra il 21 e il 36%⁴⁻⁶. Attualmente gli studi che si sono proposti di razionalizzare la terapia nell'anziano, attraverso la segnalazione di PPI al

medico, sono limitati e difficilmente confrontabili a causa delle diverse metodologie utilizzate. Infatti, alcune indagini hanno considerato la segnalazione delle PPI derivanti dall'applicazione di soli criteri espliciti, ossia criteri predefiniti derivanti da consensi di esperti (i più noti sono i criteri di Beers) mentre altre delle sole potenziali interazioni.

Nel corso degli ultimi anni, sono stati pubblicati diversi studi volti al miglioramento dell'appropriatezza terapeutica nell'anziano ma nessuno di questi ha utilizzato una metodologia integrata che preveda la segnalazione di PPI individuate contemporaneamente da criteri espliciti, scientificamente validati, e dall'uso di specifiche banche dati per la rilevazione delle interazioni tra farmaci⁷.

Obiettivo dello studio

Definire una metodologia integrata che consenta di identificare, nella terapia di un anziano, la presenza del maggior numero di PPI clinicamente significative attraverso il contemporaneo impiego di criteri espliciti e la consultazione di una specifica banca dati per la ricerca delle interazioni tra farmaci. Sulla base dei criteri sopraesposti ci si è proposti di:

- rilevare la prevalenza delle PPI in età geriatrica;
- identificare i fattori di rischio associati alle PPI;
- valutare l'eventuale variazione delle prescrizioni inappropriate a seguito della discussione delle stesse con il medico.

Per analizzare l'applicabilità del sistema adottato è stato avviato nell'ULSS 16 di Padova il progetto pilota SAFE ("Safety Alerts for Frail Elderly") che prevede l'arruolamento di oltre 800 anziani seguiti in diversi ambiti assistenziali. In questo articolo verrà illustrato il metodo utilizzato per la rilevazione delle inappropriatezze prescrittive e verranno presentati i risultati preliminari di questo progetto, relativamente ad alcuni pazienti ospedalizzati.

Materiali e Metodi

Software utilizzato. Il progetto ha previsto la preventiva realizzazione di un apposito software in grado di rilevare automaticamente la presenza di eventuali PPI nella terapia di un paziente. In particolare, sono state considerate come potenzialmente non appropriate le prescrizioni di:

- Farmaci inseriti nei criteri di STOPP⁸. Tali criteri constano di una lista, elaborata da un team multidisciplinare, comprensiva di 65 indicatori espliciti atti a rilevare la presenza di interazioni farmaco-patologia, duplicazioni terapeutiche e utilizzi di farmaci per dosaggio/durata non appropriata. I criteri di STOPP sono stati preferiti ai più noti criteri di Beers in quanto capaci di rilevare in misura maggiore le PPI associate a ricoveri ospedalieri⁹. Per contro, i
- Farmaci concomitanti in grado di determinare interazioni clinicamente significative. Dal momento che non esiste a livello internazionale una banca dati di riferimento per la rilevazione delle potenziali interazioni tra farmaci, nel presente studio è stata utilizzata la banca dati DruReax di Micromedex¹⁰ (vers. 2.0) in quanto rappresenta lo strumento maggiormente impiegato nella pratica clinica per la ricerca delle interazioni¹¹. Per il progetto sono state considerate come non appropriate le sole interazioni clinicamente rilevanti classificate da Micromedex come "controindicate" o "maggiori".

Criteri di inclusione dei pazienti. Sono stati arruolati tutti i pazienti con età ≥ 65 anni ricoverati dal 27 Marzo al 12 Maggio 2012 presso l'U.O. di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio di Padova. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti affetti da patologia neoplastica terminale e quelli deceduti o trasferiti nel corso del ricovero ospedaliero.

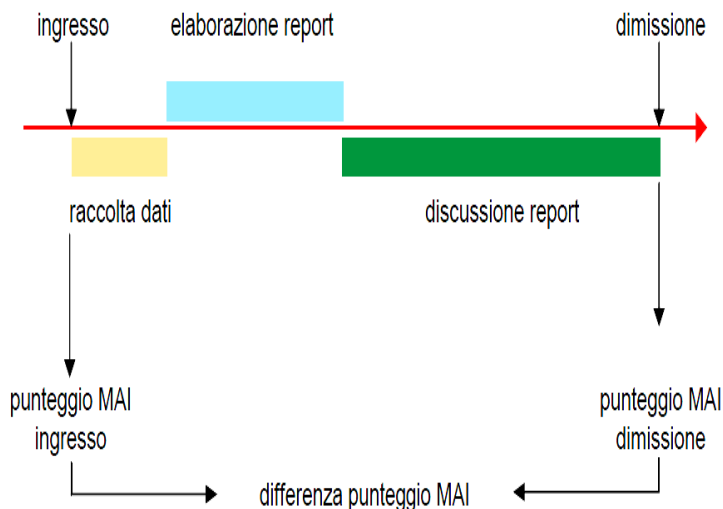
Intervento. Per ciascun paziente, attraverso un'apposita scheda compilata dal farmacista, è stata rilevata all'ammissione in reparto la terapia farmacologica domiciliare e l'anamnesi clinica. Per ogni assistito è stato inoltre calcolato l'indice di fragilità attraverso il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI), un nuovo strumento prognostico di mortalità a un anno, basato sull'esecuzione di una valutazione multidimensionale standard del paziente¹². In particolare, con tale indice, è stato possibile identificare tre

gruppi di soggetti a diverso rischio di mortalità [basso (MPI=1), moderato (MPI=2), severo (MPI=3)], che in maniera altamente significativa si correla con la mortalità realmente osservata. Tutti i dati sono stati inseriti nel software in grado di produrre automaticamente report che riportano, per ciascuna PPI identificata (criterio di STOPP e/o interazione clinicamente rilevante), il rischio clinico associato con il relativo consiglio per la gestione della stessa.

Alla dimissione del paziente sono stati inseriti nel software i farmaci consigliati a domicilio e rivalutata la presenza di PPI.

L'intervento ha previsto la discussione dei report con i medici del reparto da parte di un farmacista nel corso del briefing quotidiano. L'eventuale miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva è stato calcolato in termini di variazione dell'indice MAI (*Medication Appropriateness Index*) tra l'ingresso e la dimissione (**Figura 1**).

Figura 1. – Rappresentazione schematica dell'intervento



Il MAI è un indice sviluppato negli USA nel 1991 in grado di "pesare" l'appropriatezza complessiva presente in una terapia.

In particolare, ciascuna prescrizione viene valutata sulla base di 10 criteri impliciti (es. presenza di interazioni farmaco-farmaco o farmaco-patologia, dosaggio non appropriato, duplicazione terapeutica, ecc.) e classificata sulla base di uno score che, per ogni farmaco, può andare da 0 (nessuna inappropriatezza) a 19 (massimo dell'inappropriatezza)¹³.

Analisi statistica. Per l'analisi descrittiva dei dati normalmente distribuiti è stata utilizzata la media e la deviazione standard mentre per quelli non normalmente distribuiti è stata utilizzata la mediana e l'interquartile range (IQR). Per quanto riguarda il confronto delle variabili continue con distribuzione normale, la significatività statistica è stata analizzata tramite il test t di Student mentre per le variabili quantitative non normalmente distribuite è stato utilizzato il test di Wilcoxon-Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono state analizzate con il test del Chi-quadro. Dal momento che le PPI presentano un'elevata frequenza nella popolazione esaminata (>10%), non è stato possibile utilizzare l'odds ratio (OR) per la corretta approssimazione dei rischi relativi (RR). Per questo motivo è stata applicata la correzione proposta dal metodo di Zhang J per una più precisa e conservativa stima dei RR. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il programma R-project (vers. 2.15.1 per Windows).

Risultati

Dei 121 pazienti ricoverati nel periodo in esame, l'analisi dei dati è stata effettuata per i 100 casi dei quali è stato possibile ottenere la terapia consigliata alla dimissione. Come si evince dalla **Tabella I**, i pazienti risultano egualmente distribuiti tra i due sessi, con un'età mediana di 86 anni e un elevato indice di fragilità rilevato all'MPI.

Tabella I. - Caratteristiche dei pazienti al momento del ricovero ospedaliero

DATI ANAGRAFICI	N(%)
Maschi	48 (48%)
Età (mediana-IQR)	86 (78,7-90)
Pazienti con MPI=1	18 (18%)
Pazienti con MPI=2-3	82 (82%)
UTILIZZO DI FARMACI CRONICI	
Farmaci/paziente (media ± DS)	6,1 ± 2,6
Range	1-12
PRESENZA DI PPI NELLA TERAPIA	
PPI complessive	141 (23,2%)
Pazienti con ≥ 1 criterio di STOPP	55 (55%)
Pazienti con ≥ 1 interazione clin. rilevante	33 (33%)

PPI (Prescrizione Potenzialmente Inappropriata); MPI (Multidimensional Prognostic Index); MAI (Medication Appropriateness Index)

(*) calcolato solo sui pazienti con almeno una PPI presente nella terapia (punteggio MAI>0). I valori sono espressi come mediana (IQR)

Su un totale di 607 prescrizioni, 141 (23,2%) sono state classificate come PPI in quanto era presente almeno un criterio di STOPP e/o una potenziale interazione clinicamente rilevante. Nel complesso, in 2 pazienti su 3 è stata rilevata al momento del ricovero una inappropriatezza prescrittiva (punteggio MAI>0); in particolare, oltre la metà dei pazienti (55%) ha presentato nella propria terapia almeno un criterio di STOPP e il 33% una o più interazioni clinicamente rilevanti. Il riscontro di PPI è risultato doppio tra i pazienti più fragili (RR=1,8; IC_{95%}=1,1-2,9) e in quelli in terapia con più di cinque farmaci (RR=2,1; IC_{95%}=1,2-3,5). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece riscontrata in termini di frequenza di PPI nel confronto tra i due sessi (RR= 1,2; IC_{95%}=0,8-1,4) e nell'uso di farmaci ipnotico-sedativi (RR= 0,9; IC_{95%}=0,5-1,7). La discussione con i medici dei report ha permesso di ridurre, rispetto all'ingresso, le PPI riportate nei criteri di STOPP e quelle correlate alle interazioni clinicamente rilevanti rispettivamente nel 55% e nel 42% dei pazienti (**Tabella II**).

Tabella II. - Variazione del numero di pazienti con criteri di STOPP, interazioni clinicamente rilevanti e punteggio MAI alla dimissione ospedaliera

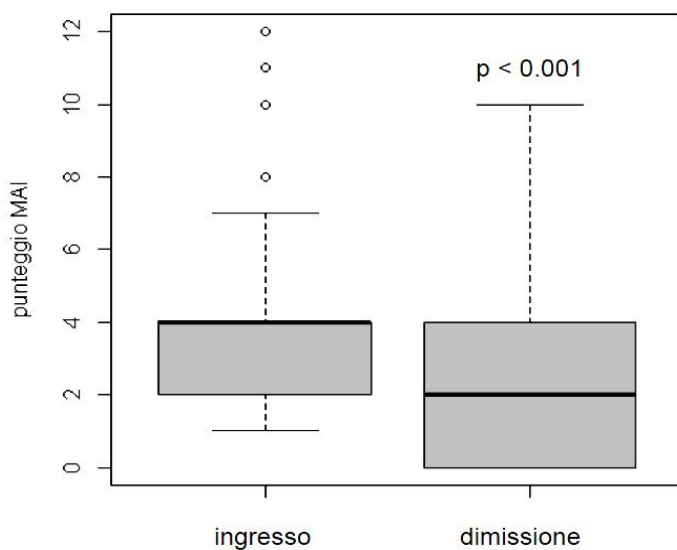
	PPI associate a criteri di STOPP (n=55)	PPI associate a interazioni tra farmaci (n=33)	Punteggio MAI (n=65)
N. di pazienti (%) con riduzione	30 (55%)	14 (42%)	33 (51%)
N. di pazienti (%) senza variazione	22 (40%)	16 (49%)	25 (38%)
N. di pazienti (%) con aumento	3 (5%)	3 (9%)	7 (11%)

In particolare, tra i criteri di STOPP, si sono ridotte le PPI dovute a duplicazioni terapeutiche (-71%), all'utilizzo di antitrombotici in soggetti con recente sanguinamento (-80%) e di ASA in pazienti senza anamnesi di vasculopatie ischemiche (-36%).

La presenza di duplicazioni terapeutiche è stata rilevata in 14 casi, 6 dei quali era riferita alla concomitante prescrizione di due benzodiazepine. Per quanto riguarda le PPI correlate a potenziali interazioni tra farmaci, si è osservata alla dimissione una forte riduzione delle associazioni in grado di determinare fenomeni emorragici (-53%).

I farmaci principalmente coinvolti in questo tipo di interazione sono rappresentati da concomitanti prescrizioni di antiaggreganti con warfarin (n=6) o loro utilizzo con antidepressivi SSRI (n=9). Nel complesso, come evidenziato dalla **Figura 2**, l'indice MAI si è ridotto della metà, passando da un valore mediano di 4 (IQR = 4,0-4,5) all'ingresso ad un valore di 2 (IQR = 2,0-4,0) alla dimissione ospedaliera (p<0,001).

Figura 2. – Variazione dell'indice MAI all'ingresso e alla dimissione [mediana (IQR)]



L'impiego di una metodologia integrata ha permesso l'identificazione di un maggior numero di PPI rispetto all'impiego di criteri espliciti o di una sola banca dati volta alla rilevazione delle interazioni tra farmaci. In particolare, l'utilizzo del software ha consentito di individuare complessivamente 153 PPI che interessano il 65% pazienti, rispetto a quanto rilevato dall'applicazione dei soli criteri di STOPP (55%) o dalla banca dati Micromedex (33%).

Discussione

I soggetti analizzati possono essere considerati rappresentativi della categoria dei "grandi anziani fragili" poiché tre assistiti su quattro sono ultraottantenni e quattro su cinque presentano, ad un anno, un rischio di mortalità medio-alto. I determinanti associati alla presenza di PPI nella terapia sono risultati essere il grado di fragilità e la presenza di un importante regime di polifarmacoterapia. A questo proposito è necessario precisare che proprio la fragilità dei pazienti (spesso accompagnata da un'importante insufficienza d'organo), associata all'elevato numero di farmaci prescritti, rende questi soggetti particolarmente a rischio di manifestare ADR clinicamente rilevanti. Alcuni studi, infatti, seppur confrontando popolazioni eterogenee, hanno rilevato che il rischio di ADR è strettamente collegato al numero di medicinali assunti, con una correlazione che sembra seguire un andamento addirittura esponenziale¹⁴. Anche la presenza di PPI è stata associata in letteratura all'effettiva comparsa di ADR; in particolare lo studio di Hamilton e coll. ha constatato che la presenza di una PPI, rilevata utilizzando i criteri di STOPP, aumenta dell'85% il rischio di incorrere in una reazione avversa¹⁵, mentre lo studio di

Doucet e coll. ha evidenziato che il riscontro di una potenziale interazione nella terapia di un anziano si traduce nel 25% dei casi in una effettiva ADR¹⁶.

L'utilizzo di una metodologia integrata ha permesso di rilevare un maggior numero di prescrizioni inappropriate rispetto al solo utilizzo di criteri espliciti o della sola banca dati Micromedex e la loro discussione con i medici ha ridotto della metà il punteggio MAI alla dimissione rispetto all'ingresso. A questo proposito, è doveroso precisare che in letteratura esistono diversi studi che si sono proposti di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel soggetto anziano, con risultati tuttavia contrastanti. Le motivazioni di tale eterogeneità di esiti è da ascrivere alle diverse metodologie utilizzate per la rilevazione e la comunicazione delle PPI, alla bassa numerosità campionaria e al fatto di non aver considerato nell'analisi confondenti importanti quali la fragilità del paziente.

Una critica alla presente indagine potrebbe essere riferita al fatto che la misurazione degli esiti sia stata eseguita su un end-point surrogato (riduzione delle PPI). Da questo punto di vista è necessario tuttavia precisare che alcuni studi indicano proprio nella diminuzione delle PPI un miglioramento dell'assistenza al paziente, intesa come riduzione della mortalità e dei ricoveri correlati alle ADR^{17,18}. Inoltre, i farmaci più frequentemente correlati a PPI nella popolazione analizzata (warfarin, antiaggreganti e digossina) sono gli stessi che sono responsabili della metà dei quasi 100.000 ricoveri da farmaci che ogni anno si registrano in età geriatrica negli Stati Uniti¹⁹. In ogni caso il progetto SAFE prevede, nell'ambito dei diversi ambiti assistenziali, la realizza-

zione di uno studio caso-controllo volto alla valutazione di eventuali differenze in termini di mortalità e ospedalizzazioni/ accessi al Pronto Soccorso tra il gruppo di intervento (pazienti in cui è stata comunicata al medico la presenza di PPI) e un pari gruppo di controllo.

Tre sono invece i punti di forza del progetto. Il primo aspetto consiste nell'individuazione delle PPI effettuata attraverso la realizzazione di un apposito sistema informatizzato in grado di integrare, non solo le interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (DrugReax), ma anche altre inappropriatezze dovute alla presenza di duplicazioni terapeutiche e di potenziali interazioni tra un medicinale e altre patologie concomitanti (criteri di STOPP). Per questo motivo, a causa della diversa metodologia utilizzata, i dati relativi alla frequenza di PPI individuate non possono essere direttamente confrontati con quelli di altri studi pubblicati in proposito. Da quanto è noto in letteratura, al momento, non sono state individuate indagini volte al miglioramento prescrittivo che abbiano utilizzato contemporaneamente, per l'individuazione delle PPI, sia criteri espliciti validati che una specifica banca dati per le interazioni farmacologiche.

Il secondo punto di forza del progetto riguarda l'adozione di un criterio multiprognostico (MPI) in grado di identificare i pazienti che, in presenza di PPI, sono a maggior rischio di incorrere in una patologia iatrogena. Infine, il terzo punto riguarda il coinvolgimento del farmacista nell'attività quotidiana del reparto, ruolo che non si è limitato ad una "asettica" produzione di report, ma ad un attivo confronto con il clinico nella discussione delle criticità rilevate nella terapia del paziente.

Conclusioni

Le PPI rappresentano un fenomeno molto diffuso nell'anziano fragile ospedalizzato, ossia proprio nel paziente che la letteratura internazionale indica come soggetto ad alto rischio di manifestare ADR clinicamente importanti. L'analisi dei risultati preliminari del presente progetto ha permesso di rilevare che in questi assistiti è possibile migliorare l'appropriatezza prescrittiva adottando una strategia che preveda:

- l'utilizzo di un sistema informatizzato "integrato" in grado di rilevare, non solo le potenziali interazioni farmacologiche ma anche tutte quelle inappropriate correlate alla presenza di interazioni farmaco-patologia, di duplicazioni terapeutiche e di farmaci generalmente considerati come "non appropriati" per indicazione clinica e/o dosaggio in età geriatrica;
- un approccio multidisciplinare nella gestione della terapia del paziente anziano fragile, che vede il coinvolgimento del farmacista nella discussione di specifici report riguardanti i profili di rischio dei farmaci assunti. Tale metodologia ha notevolmente facilitato i sanitari soprattutto nel porre l'attenzione alle potenziali interazioni, problema che spesso viene considerato secondario rispetto all'approccio clinico del paziente.

Riferimenti Bibliografici

1. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reaction in older people. Detection and Prevention. *Drugs Aging* 2012; 29: 453-62.
2. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008 Jul; 42:1017-25.
3. HJM Beijer and C.J. de Blaey. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24:46-54.
4. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 957-63. doi:10.1345/aph.1M657.
5. Cahir C, Fahey T, Teeling M et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 543-52.
6. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 936-47.
7. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C et al. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2008; 15: 585 – 600.
8. Gallegher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tools of older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): consensus validation. *Int J Clin Pharm Ther* 2008; 45:72-83.
9. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions: application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37:673-9.
10. Banca dati DrugReax di Micromedex. Disponibile al sito www.micromedexsolutions.com. Accesso verificato il 09/07/2013.
11. Bergk V, Gasse C, Rothembacher D, et al. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 85-96
12. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res.* 2008 Feb;11:151-61.
13. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045-51.
14. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci* 2006; 61: 511-5.
15. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2011;171 :2013-9.
16. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944-8.
17. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. A population-based study of the very old. *Drug Aging* 2005; 22: 69-82.
18. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 957-63.
19. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shebab N et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *NEJM* 2011; 365:2002-12.

UTILIZZO DEI FARMACI ANTIPSICOTICI IN SOGGETTI ANZIANI CON DEMENZA E DISTURBI COMPORTAMENTALI

Aggiornamento del profilo di rischio e valutazione degli interventi mirati alla sospensione della terapia

Autori

U Gallo,
AM Grion

Dipartimento
Interaziendale
Assistenza
Farmaceutica
ULSS 16,
Padova

L'impiego off-label di farmaci antipsicotici nel trattamento dei sintomi neuropsichiatrici (SNP) nell'anziano affetto da demenza è attualmente molto diffuso. Nel corso degli anni numerose indagini epidemiologiche hanno cercato di approfondire il profilo di rischio di questi farmaci, evidenziando un incremento della mortalità associata soprattutto ad eventi cardio-cerebrovascolari. Una recente metanalisi del gruppo Cochrane sottolinea che negli anziani con demenza può essere tentata una sospensione graduale della terapia antipsicotica senza determinare un significativo peggioramento della sintomatologia neuropsichiatrica.

Epidemiologia delle demenze e sintomi neuropsichiatrici (SNP)

Con il termine "demenza" si definisce una sindrome clinica caratterizzata dalla perdita delle funzioni cognitive di entità tale da interferire con le usuali attività sociali e lavorative della persona. In questa definizione rientrano diverse malattie, alcune classificabili come "demenze primarie", come la malattia di Alzheimer, la demenza con i corpi di Lewy, la demenza fronto-temporale, e altre invece definite "demenze secondarie", in quanto conseguenza di altre condizioni cliniche, come ad esempio la demenza da AIDS e la malattia di Creutzfeldt-Jacob.

Le demenze sono il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici e modificazioni neurochimiche che si verificano in età senile. Stime epidemiologiche indicano che, attualmente, questa condizione interessa l'1-5% della popolazione ultrasessantacinquenne, con una prevalenza che raddoppia poi ogni quattro anni, giungendo quindi a una percentuale di circa il 30% all'età di 80 anni¹. La prevalenza di questa patologia, in tutte le sue forme, è destinata tuttavia a dilatarsi nel tempo anche a causa dell'aumentata aspettativa di vita della popolazione. In particolare stime dell'OMS indicano che, a livello mondiale, i soggetti

affetti da demenza aumenteranno progressivamente nel corso del tempo passando dai 24 milioni del 2005 agli oltre 80 milioni nel 2040².

Sebbene la demenza sia caratterizzata principalmente da un progressivo declino delle funzioni cognitive, è frequente il riscontro, nel corso della malattia, di sintomi neuropsichiatrici (SNP) quali allucinazioni, deliri, apatia, irritabilità, aggressività, disibinizione comportamentale, tristezza e insonnia. I SNP vengono definiti "sintomi secondari", in quanto sono espressione del tentativo di adattamento del soggetto al declino cognitivo ed al deficit di funzionamento che ne consegue. A seconda del sintomo dominante, la letteratura tende a distinguere i seguenti quattro cluster di SNP: un cluster con prevalenti sintomi psicotici (allucinazioni, irritabilità, agitazione e ansietà), un altro nel quale predominano i disturbi dell'umore (euforia o depressione), un cluster nel quale si osservano sintomi psicomotori ed infine uno dove il sintomo predominante è rappresentato da alterazioni dell'appetito e/o del ritmo sonno/veglia³. Benché ciascun gruppo rifletta una specifica prevalenza nel corso della malattia, è probabile che esista una certa sovrapposizione tra i diversi cluster.

Tali sintomi, osservabili nel 60-98% dei soggetti affetti da demenza, tendono a manifestarsi più frequentemente nella fase avanzata della malattia e contribuiscono pesantemente alle difficoltà sperimentate sia dai pazienti sia dalle persone che di loro si prendono cura⁴. La presenza di SNP è inoltre correlata a un aumentato rischio di mortalità, all'uso di restrizioni fisiche, ad un allungamento dei tempi di ospedalizzazione e, infine, al rischio di istituzionalizzazione del paziente⁵. A questo proposito è doveroso rilevare che i SNP presentano importanti fluttuazioni temporali e un'elevata frequenza di risposta al placebo. Inoltre, la maggior parte degli studi clinici, che hanno studiato l'efficacia di un trattamento farmacologico di questi sintomi, sono ristretti a brevi intervalli temporali e, pertanto, tali terapie risultano ancora oggi "off-label" in quanto essenzialmente basate su opinioni di esperti, linee guida di consenso e a locali abitudini prescrittive⁶.

Trattamento farmacologico dei sintomi neuropsichiatrici in soggetti con demenza: il profilo di rischio dei farmaci antipsicotici

Evidenze di letteratura rilevano una certa efficacia degli antipsicotici nel controllo dei SNP con componente psicotica quando misure non farmacologiche (es. modifiche ambientali, counseling, ecc.) si sono dimostrate inefficaci^{7,8} (v. **box 1**). Questi farmaci, classificati in antipsicotici di prima ("convenzionali o tipici") o di seconda generazione ("atipici"), differiscono lievemente per il meccanismo d'azione. I primi, autorizzati sin dal 1950, agiscono principalmente bloccando il recettore D₂ della dopamina e includono sia fenotiazine (es. clorpromazina) che butirrofenoni (es. aloperidolo)

mentre i secondi, di più recente immissione in commercio, agiscono bloccando soprattutto il recettore dopaminergico D₄ (es. aripiprazolo, clozapina, quetiapina, risperidone e olanzapina).

Già nel 2002, l'Agenzia canadese Health Canada, sulla base delle poche evidenze allora disponibili, aveva emanato un warning rivolto ai medici prescrittori per evidenziare l'aumento di mortalità osservato negli anziani dementi in terapia con risperidone. Nel 2004, la revisione sistematica di Lee e coll. rilevava la necessità di effettuare ulteriori studi allo scopo di valutare l'effettivo profilo rischio/beneficio di questi farmaci nei pazienti anziani con anomalie comportamentali, a fronte di un utilizzo sempre più diffuso degli antipsicotici atipici percepiti, dalla classe medica, come medicinali apparentemente più efficaci e tollerabili in virtù della ridotta sedazione e dei minori effetti extrapiramidali⁹. L'anno successivo, la metanalisi di Schneider e coll., evidenziava un **incremento del 54% della mortalità per qualsiasi causa nei pazienti affetti da demenza in terapia con antipsicotici atipici** rispetto a quelli trattati con placebo¹⁰. Alla luce dei succitati dati di letteratura, che indicavano un aumentato rischio di decessi a causa dell'impiego degli antipsicotici di seconda generazione, nell'Aprile del 2005 la Food and Drug Administration pubblicava uno specifico "black-box warning", seguita da tutte le principali Agenzie internazionali. In Italia, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA aveva invece ritenuto necessario e urgente la definizione di un "programma di farmacovigilanza attiva", sia per regolamentare l'impiego "off-label" di questi medicinali sia per aumentare le conoscenze a disposizione su tale argomento^{11,12} (v. **box 2**).

I dati di sicurezza dovettero tuttavia essere immediatamente rivalutati a seguito della pubblicazione di nuove ricerche nelle quali veniva osservato un **incremento della mortalità anche nei pazienti anziani dementi trattati con antipsicotici convenzionali**^{13,14}. In particolare lo studio di coorte di Wang e coll., effettuato su oltre 37.000 soggetti, nel confermare il rischio per tutti gli antipsicotici, aveva rilevato che i farmaci di prima generazione presentavano un aumento della mortalità totale superiore rispetto agli atipici [OR=1,32 (IC_{95%} 1,23-1,42)] e che tale effetto, dose dipendente, si manifestava già entro i primi 40 giorni di terapia.

Nel 2008, a seguito di tali nuove evidenze, sia l'Agenzia statunitense (FDA) che quella europea (EMA) aggiornarono il profilo di sicurezza degli antipsicotici, estendendo il rischio di incremento della mortalità anche ai farmaci di prima generazione¹⁵.

Nel nostro Paese la CTS di AIFA, con Comunicato dell'8 Maggio 2009, nel confermare il contenuto del succitato "programma di farmacovigilanza attiva", sottolineava anche la necessità di ottenere il consenso informato del paziente (o del suo rappresentante legale) secondo quanto previsto dalla Legge 94/98 in tema di prescrizione "off-label"^{16,17}. In questi ultimi anni gli studi si sono indirizzati a valutare eventuali differenze nella comparsa di specifiche patologie a seguito della somministrazione di antipsicotici. In questo ambito, lo studio del 2008 di Douglas e Smeeth si distingue dagli altri per l'originalità del disegno sperimentale "self controlled case series" utilizzato per rilevare la frequenza di eventi cerebrovascolari nell'ambito di una popolazione anziana esposta ad antipsicotici, indipendentemente dalla presenza o meno di una diagnosi di demenza¹⁸. Tale metodo, basato sul "confronto intrapersona" tra il periodo di

esposizione e di non esposizione al farmaco, è stato in grado di eliminare potenziali confondenti legati alle caratteristiche interindividuali quali il grado di fragilità e i fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Il rischio è stato invece determinato calcolando il *rate ratio* definito come il rapporto tra la frequenza di ictus durante il periodo di esposizione e quello di non esposizione. I rate ratio, calcolati considerando tutti i 6.790 pazienti arruolati nello studio, sono stati 1,73 (IC_{95%}=1,60-1,87) per tutti i farmaci antipsicotici, 1,69 (IC_{95%}=1,55-1,84) per i soli tipici e 2,32 (IC_{95%}=1,73-3,10) per i soli atipici. Il rate ratio per i pazienti ai quali sono stati prescritti farmaci antipsicotici che hanno avuto diagnosi di demenza prima dello stroke è stato 3,50 (IC_{95%}=2,97-4,12), quello per i pazienti non affetti da demenza 1,41 (IC_{95%}=1,29-1,55).

Le implicazioni cliniche dei risultati di tale studio sono piuttosto rilevanti in quanto, per la prima volta, è **stato accertato che l'uso di antipsicotici comporta un aumento della frequenza di ictus, soprattutto nei pazienti affetti da demenza, indipendentemente dal profilo cardiovascolare basale del paziente e che l'uso dei farmaci di seconda generazione potrebbe comportare un aumento di tale rischio.**

I meccanismi correlati allo sviluppo di eventi cerebrovascolari associati all'impiego di antipsicotici è stato oggetto di un recente studio case-crossover che si è prefissato di valutare l'associazione tra la comparsa di ictus e il diverso profilo recettoriale delle varie molecole¹⁹. I risultati dell'indagine hanno rilevato che gli antipsicotici atipici sono maggiormente responsabili dello sviluppo di eventi cerebrovascolari rispetto a quelli tradizionali a causa della loro elevata affinità adrenergica α_2 e muscarinica M₁.

In particolare il blocco della componente α_2 , impegnata nella regolazione del tono vascolare, potrebbe determinare lo sviluppo di un'ipotensione ortostatica mentre l'antagonismo muscarinico sarebbe causa di tachicardia ed instabilità emodinamica. Il blocco di tali sistemi recettoriali porterebbe ad una complessiva riduzione del flusso ematico cerebrale con conseguente incremento del rischio di ictus ischemico. Più recentemente, uno studio retrospettivo condotto su 37.000 pazienti anziani trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi **ha evidenziato un rischio, significativamente più elevato di manifestare un infarto del miocardio entro l'anno successivo negli assuntori di antipsicotici**²⁰.

Nonostante i ripetuti warning delle diverse Agenzie regolatorie relative al profilo di rischio associato all'uso di farmaci antipsicotici nelle demenze e le raccomandazioni espresse dalle principali linee guida internazionali (es. NICE) che suggeriscono un iniziale approccio non farmacologico ai pazienti con SNP, **l'utilizzo di questi farmaci in questa condizione clinica è in costante e continuo aumento**²¹.

Box 1. Interventi non farmacologici per i disturbi del comportamento nelle demenze⁸

- Assicurare al paziente programmi ed attività funzionali armonizzati alle sue esigenze (attività fisica, pasti e allettamento rispettosi della sua routine).
- Permettere al paziente di indossare vestiti di gradimento e di tenerli in suo possesso.
- Favorire l'utilizzo di oggetti presenti nel quotidiano: borse, cappelli, giornali.
- Spiegare al paziente con linguaggio semplice programmi e attività.
- Far sì che i programmi prevedano le attività di base della vita quotidiana, e dei contenuti relazionali ed affettivi del malato.
- Facilitare i compiti richiesti al paziente suddividendo le procedure complesse.
- Ricorrere a diversivi per distrarre il paziente da situazioni problematiche.
- Trattare le condizioni di comorbidità (ad es, dolore, stipsi) in modo ottimale.
- Assicurare un ambiente sicuro perché il malato possa godere di libertà: evitare mobili a margini appuntiti, pavimenti scivolosi o tappeti.
- Assicurare che l'ambiente rifletta le esigenze del malato in termini di intimità e socializzazione.
- Assicurare la presenza di oggetti che diano al malato continuità con il passato.
- Usare calendari, orologi, etichette o giornali per facilitare l'orientamento temporale.
- Facilitare l'orientamento del malato nello spazio e la funzione a cui è destinato attraverso l'arredo ed elementi infrastrutturali che suscitino interesse e possibilità di interazione.
- Illuminare gli ambienti notturni per evitare confusione e irrequietezza.
- Evitare l'eccessiva luce di finestre e specchi, il rumore della TV e il disordine.
- Ridurre l'eccessiva stimolazione e l'uscita in ambienti affollati.
- Favorire la compagnia con un animale domestico.

Box 2.: Percorso di "farmacovigilanza attiva" promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco per l'utilizzo di antipsicotici in anziani affetti da demenza con alterazioni comportamentali

Comunicati AIFA del 21/07/2005 e del 28/12/2006.

Il percorso clinico per i medici che operano nell'ambito dei centri specialistici identificati dalle Regioni che consente la prescrizione degli antipsicotici nella demenza, è il seguente:

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare. Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, ecc.).
2. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.
3. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
4. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo 1-3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
5. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popolazione generale e a circa il 14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.
6. Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici contemporaneamente.
7. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia degli antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati.
8. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clino e in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

La prescrizione dei farmaci antipsicotici a carico del SSN deve essere effettuata esclusivamente da Centri specialistici identificati dalle Regioni e la distribuzione deve avvenire attraverso il canale della distribuzione diretta per un periodo non superiore ai 60 giorni di terapia. Per ciascun paziente il medico deve compilare una scheda di arruolamento (raccolgendo contestualmente il relativo consenso informato) e, successivamente, ad ogni prescrizione deve compilare una scheda di follow-up secondo specifici modelli stabiliti dall'AIFA.

Comunicato AIFA dell'08/05/2009

La CTS dell'AIFA, confermando il contenuto del Comunicato del 28/12/2006 ribadisce che la prescrizione degli antipsicotici in pazienti affetti da demenza può essere effettuata sulla base dell'ottenimento del consenso informato del paziente o del suo rappresentante legale (amministratore di sostegno o tutore legale) secondo quanto previsto dalla legge 94/98.

Comunicato AIFA del 14/07/2013

La CTS dell'AIFA, alla luce dell'abolizione del Piano Terapeutico degli antipsicotici di seconda generazione per le indicazioni riportate in sede di AIC, **conferma che l'impiego di tutti gli antipsicotici nel trattamento dei disturbi comportamentali in soggetti da demenza deve continuare ad avvenire secondo le disposizioni previste dai precedenti Comunicati.**

Sospensione del trattamento con antipsicotici negli anziani con demenza: una soluzione praticabile?

Alla luce delle sopraesposte evidenze, la recente revisione di studi del gruppo Cochrane si è proposta di valutare l'efficacia della sospensione della terapia antipsicotica cronica in anziani dementi sulla base dei seguenti indicatori:

1. successo della sospensione, intesa come evitata riassunzione dell'antipsicotico per peggioramento o riacutizzazione dei SNP;
2. misurazione, con opportune scale [es. *Neuropsychiatric Inventory score* (NPI), *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire score* (NPI-Q)], dei SNP tra i pazienti che continuano l'assunzione di antipsicotici e quelli che hanno interrotto il trattamento;
3. comparsa di reazioni avverse quali la comparsa di "sintomi da sospensione" tra i due gruppi.

La revisione ha previsto l'estrazione di tutti gli studi clinici randomizzati vs placebo, pubblicati fino a Novembre 2012, che comparavano una strategia di sospensione o di continuazione degli antipsicotici in soggetti con demenza. L'analisi finale è stata effettuata sui 9 studi clinici che rispettavano i sopraindicati criteri di inclusione e i cui risultati sono schematizzati nella

Tabella I²² (appendice).

Nel complesso, sette dei nove studi analizzati rilevano che l'antipsicotico può essere sospeso negli anziani affetti da demenza con SNP senza un significativo peggioramento dei principali indicatori analizzati. In particolare, i sintomi comportamentali misurati attraverso l'NPI o il Q-NPI non risultano modificati successivamente la

sospensione del farmaco. Tuttavia nei due studi di Devanand e coll., che hanno valutato solo i pazienti responder all'antipsicotico, la sospensione della terapia ha determinato un aumentato rischio di riacutizzazione dell'agitazione o dei sintomi psicotici, indipendentemente dai valori basali del NPI score. Al contrario i due studi di Ballard e coll., pur non rilevando una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, hanno osservato un maggior rischio di una riacutizzazione ad un anno dell'agitazione, limitatamente ai pazienti che presentavano un elevato punteggio iniziale del NPI score (>14). A questo proposito si sottolinea che ad un follow-up nel lungo termine lo studio Ballard The DART-AD riscontra una tendenza positiva in termini di eccesso di mortalità nei pazienti che hanno proseguito il trattamento antipsicotico. Il rischio di decesso, pur non risultando significativo al termine del periodo di osservazione, è stato calcolato in termini di NNH (*Number Needed to Harm*) ed è risultato pari a 22, un valore in accordo con quello stimato da altre indagini sull'argomento.

Gli Autori della revisione Cochrane concludono che, alla luce delle evidenze ad oggi disponibili sul profilo rischio/beneficio degli antipsicotici nel trattamento cronico dei SNP in anziani dementi, è auspicabile nei diversi ambiti assistenziali la realizzazione di **specifici programmi che prevedano la possibilità di sospendere la terapia**. Tale approccio è inoltre in accordo con l'osservazione che indica come la maggior parte dei disturbi comportamentali dell'anziano affetto da demenza abbiano un carattere di intermittenza e non persistano, generalmente, per più di tre mesi.

Tuttavia, precauzioni particolari nella sospensione della terapia dovrebbero essere considerate per determinati sottogruppi di pazienti quali i soggetti con un elevato punteggio basale del NPS o quelli con una buona risposta iniziale alla terapia antipsicotica.

NOTE: Gli studi **case-crossover** sono studi particolari, simili a quelli caso-controllo, in cui però ogni soggetto dello studio svolge al tempo stesso il ruolo di caso e di controllo di se stesso, riducendo così l'effetto di molti fattori confondenti. **Studi self controller case-series:** gli studi condotti secondo questo disegno sono derivati dagli studi di coorte, basati sul confronto intrapersona all'interno di una popolazione di individui che presentano sia l'outcome che il trattamento d'interesse. Il rischio di un evento viene determinato calcolando il rapporto tra la frequenza dell'evento durante i periodi di esposizione e quella di tutti gli altri periodi di osservazione (rate ratio). Questo metodo permette di eliminare i potenziali effetti confondenti legati alle caratteristiche interindividuali.

Riferimenti Bibliografici

1. Centro nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità, 2011. Disponibile al sito: www.epicentro.iss.it/problemi/demenza/demenza.asp (accesso verificato il 07/07/2013).
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Alzheimer's Disease International : Global prevalence of dementia : a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-17.
3. Petrovic M, Hurt C, Collins D et al. Clustering of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD) : a European Alzheimer's Disease in Consortium (EADC) Study. *Acta Clinica Belgica* 2007; 62: 426-32.
4. Zuidema S, Koopmans R, Verhey F. Prevalence and prediction of neuropsychiatric symptoms in cognitively impaired nursing home patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2007; 20: 41-9.
5. Gilley DW. Are behavioural and psychological symptoms of dementia associated with mortality in Alzheimer's disease? *International Psychogeriatrics* 2000;12: 63-6.
6. IPA - International Psychogeriatric Association. Primary care physician guide to behavioural and psychological symptoms of dementia. International Psychogeriatric Association, 2013. Disponibile al sito: www.ipa-online.net (accesso verificato il 07/07/2013).
7. Ballard C, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
8. Redazione Dialogo sui Farmaci. Morbo di Alzheimer: quale intervento? *Dialogo sui Farmaci*, 2005; 6: 264-70.
9. Lee PE, Gill SS, Freedman M et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 75-9.
10. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-43.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici in pazienti affetti da demenza. Comunicato del 21/07/2005. Disponibile al sito: www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/antipsicotici (accesso verificato il 07/07/2013).
12. Agenzia Italiana del Farmaco. Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici in pazienti affetti da demenza: aggiornamento. Comunicato del 28/12/2006. Disponibile al sito: www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/antipsicotici (accesso verificato il 07/07/2013).
13. Wang PS, Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*, 2007; 176: 627-632.
14. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*, 2007; 176: 627-632.
15. Food and Drug Administration. Alert 16/06/2008: information for health-care professionals: conventional antipsychotics. Disponibile al sito: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm124830.htm (accesso verificato il 07/07/2013).
16. Agenzia Europea dei Medicinali. Comunicato EMEA su farmaci antipsicotici del 27/11/2008. Disponibile al sito: www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-emea-su-farmaci-antipsicotici-27112008. (accesso verificato il 07/07/2013).
17. Agenzia Italiana del Farmaco. Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici in pazienti affetti da demenza: secondo aggiornamento. Comunicato dell'08/05/2009. Disponibile al sito: www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/antipsicotici (accesso verificato il 07/07/2013).
18. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controller case series study. *BMJ*, 2008; 337:a1227.
19. Wu CS, Wang SC, Gau SS et al. Association of stroke with the receptor-binding profiles of antipsychotics: a case crossover study. *Biol Psychiatry*, 2013; 73: 414-21.
20. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern med*, 2012; 172: 648-53.
21. Valiyeva E, Herrman N, MD, Rochon PA et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ*, 2008; 179: 438-46.
22. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4.

Appendice: Tabella I. Sintesi dei risultati degli studi analizzati nella revisione Cochrane²²

Studio	Partecipanti	Antipsicotico sospeso	Successo della sospensione	SNP misurati con NPS o NPS-Q	Reazioni Avverse
Ballard 2004	100 pazienti ambulatoriali	Non specificato	NS	NS *	NS
Ballard The DART-AD Trial	36 pazienti ospiti in RSA	Antips. tipici o risperidone	NS *	NS	NS
Bridges-Parlet 1997	36 pazienti ospiti in RSA	Non specificato	NS	NS	NS
Cohen-Mansfield 1997	58 pazienti ospiti in RSA	Aloperidolo o tioridazina	ND	NS	NS
Devanand 2011	44 pazienti ambulatoriali	Aloperidolo	S **	ND	ND
Devanand A-DAD 2012	110 pazienti ambulatoriali	Risperidone	S **	ND	NS
Findlay 1989	36 pazienti ospedalizzati	Tioridazina	NS	ND	ND
BEDNURS Study	55 pazienti ospiti in RSA	Aloperidolo o risperidone o olanzapina	ND	NS	ND
van Reekum 2002	34 pazienti ospiti in RSA	Non specificato	NS	NS	NS

Legenda:

NPI = Neuropsychiatric Inventory Questionnaire score.

NPI-Q = Neuropsychiatric Inventory Questionnaire score.

NS = nessuna differenza statisticamente significativa in termini di riacutizzazione, peggioramento dei sintomi neuropsichiatrici o reazioni avverse tra il gruppo che continua la terapia con antipsicotici e quello che la sospende.

ND = dati non disponibili in quanto non riportati nella pubblicazione o non valutati dallo studio.

RSA = Residenza Sanitaria Assistita

NS * nel complesso non si rileva una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p > 0,05$), tuttavia un sottogruppo di pazienti con elevato score NPI basale (> 14) ha avuto un peggioramento dei sintomi comportamentali alla sospensione dell'antipsicotico.

S ** peggioramento statisticamente significativo dei sintomi neuropsichiatrici alla sospensione della terapia nei soggetti che hanno risposto inizialmente ($p < 0,05$)

**Rubrica**

A cura dello staff

Italian Horizon Scanning Project

Dipartimento Farmaceutico, ULSS 20, Verona.

L'**Italian Horizon Scanning Project (IHSP)** si pone come unità di allerta precoce con l'obiettivo di raccogliere, sistematizzare e valutare le informazioni sui nuove tecnologie farmaceutiche in via di sviluppo, prima della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, europea e nazionale.

Secondo il **Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhrMA)** attualmente vi sono più di 5000 molecole in di sviluppo: tuttavia, la diffusa incertezza circa il reale valore terapeutico di molti nuovi farmaci rispetto ai benefici attesi e il loro costo elevato, suggeriscono la necessità di valutare tali tecnologie emergenti in tempi e modi preventivi.

Rispetto alle informazioni raccolte, IHSP identifica alcune tecnologie di cui si prevede un impatto più rilevante sul Sistema Sanitario Nazionale prima della loro immissione sul mercato e prima della loro valutazione presso le agenzie regolatorie (EMA, AIFA), con un timing anticipato di 12/36 mesi prima dell'autorizzazione di commercializzazione da parte delle agenzie regolatorie.

La rubrica **On the Horizon** propone un'istantanea su nuove tecnologie a potenziale rilevante impatto per:

- le caratteristiche della patologia (epidemiologia, la presenza o assenza di terapie, pazienti non-responder)
- le caratteristiche della tecnologia stessa (efficacia, sicurezza, miglioramento della compliance, innovative vie di somministrazione, formulazione, meccanismo d'azione)
- l'impatto sociale dovuto al pressing dei media e/o associazioni di pazienti.

IL DIABETE: QUALI TECNOLOGIE ALL'ORIZZONTE?

Il diabete mellito è una patologia metabolica cronica caratterizzata da elevati livelli di glicemia dovuti a carenza di insulina, nel caso del diabete di tipo 1, o a resistenza dei tessuti all'insulina e progressiva perdita della capacità di sintesi della stessa, in quello di tipo 2 (DM2). Per il trattamento del DM2, due ipoglicemizzanti orali con nuovo meccanismo d'azione sono in fase avanzata di sviluppo o di prossima commercializzazione. Si tratta di dapagliflozin e canagliflozin, due agenti glucosurici, che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, a livello del tubulo renale. Nell'ambito delle tecnologie non-farmacologiche, due novità sono rappresentate da (i) un dispositivo progettato per il monitoraggio non invasivo e continuo del glucosio, basato su proprietà ottiche di rilevazione della glicemia (marchio CE a fine 2012); e (ii) un pancreas artificiale, in fase avanzata di sviluppo per il trattamento di soggetti affetti da diabete di tipo 1.

Autori

C Poggiani,
D Pase,
R Joppi

Dipartimento
Farmaceutico,
ULSS 20,
Verona.

Inquadramento della patologia

Il diabete mellito è una patologia metabolica cronica caratterizzata da elevati livelli di glicemia dovuti a carenza di insulina, nel caso del diabete di tipo 1, o a resistenza dei tessuti all'insulina e progressiva perdita della capacità di sintesi della stessa, in quello di tipo 2 (DM2)¹. In Italia, la prevalenza stimata del diabete è del 5,5% (4,4% in Veneto)² e nel 90% dei casi si tratta di DM2³.

I principali fattori di rischio del DM2 sono il sovrappeso, l'obesità e l'età. La maggioranza dei pazienti affetti da DM2 è ultrasessantacinquenne. Il DM2 è associato all'insorgenza di patologie cardiovascolari, fatali nel 50% dei soggetti, e a complicanze di natura microvascolare quali retinopatia, neuropatia e nefropatia. Quest'ultima può causare insufficienza renale, fatale nel 10% dei pazienti^{4,5}.

In Italia, secondo un'analisi riferita all'anno 2006, la spesa farmaceutica pro-capite stimata per i pazienti diabetici è risultata superiore dell'80% rispetto a quella dei pazienti non diabetici (€826,5 vs. €457,9) ed era dovuta per circa il 20% ai farmaci ipoglicemizzanti⁶.

Trattamenti esistenti

Il diabete viene diagnosticato in presenza di livelli di emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ⁷ e l'obiettivo della terapia farmacologica è di mantenere i livelli di HbA1c $< 7\%$ ⁴.

Nel caso del diabete di tipo 1, l'unica terapia è l'insulina. Nel caso del DM2, il primo approccio terapeutico consiste nell'intervenire sullo stile di vita del paziente (alimentazione, attività fisica, etc.). In caso di fallimento, deve essere iniziato il trattamento con un agente ipoglicemizzante orale e la metformina rappresenta il trattamento di prima scelta.

In caso di mancato controllo della glicemia, un secondo agente ipoglicemizzante può essere aggiunto alla terapia e, in caso di ulteriore fallimento, un terzo antidiabetico: in entrambi i caso uno di questi agenti aggiuntivi può essere l'insulina basale. Nei casi più gravi la terapia prevede il trattamento con un regime intensivo a base di insulina (con la possibilità di aggiungere fino a un massimo di altri due agenti ipoglicemizzanti)⁴.

Ad oggi, gli antidiabetici orali disponibili sul mercato sono: metformina, sulfaniluree (glimepiride, glipizide, glibenclamide, gliclazide), glinidi (repaglinide), incretine (inibitori della DPP-IV: sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin+metformina); acarbosio e pioglitazone. Antidiabetici per via iniettiva sono, oltre all'insulina, due incretine che agiscono come analoghi dell'ormone glucagone-simile (exenatide e liraglutide)⁸. L'efficacia della terapia deve essere continuamente monitorata attraverso l'autocontrollo giornaliero della glicemia e attraverso il test dell'Hb1Ac, effettuato con una periodicità stabilita sulla base delle condizioni del paziente⁴.

Nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali

Sono due gli ipoglicemizzanti orali con nuovo meccanismo d'azione già disponibili in Europa o di prossima commercializzazione in Italia. Dapagliflozin (DAPA), autorizzato in monoterapia e come terapia add-on, è registrato in classe C, ai sensi della Legge 189 del 2012¹, da marzo 2013 (ma non ancora in commercio in Italia) e canagliflozin (CANA) è attualmente in valutazione da parte dell'EMA¹⁰.

Le due molecole sono agenti glucosurici, che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, responsabile del riassorbimento della maggior parte del glucosio a livello del tubulo renale¹¹.

Gli studi registrativi di fase III su DAPA e CANA prevedevano come *endpoint primario* la variazione percentuale di emoglobina glicata (%HbA1C) rispetto al valore basale (valore medio basale dei pazienti inclusi complessivamente pari a 7-10%).

Dapagliflozin

Sintesi dei dati di efficacia

• Monoterapia (prima linea).

In uno studio randomizzato e controllato (RCT)¹² di fase III, il trattamento a base di DAPA 2,5 5 e 10 mg/die, per 24 settimane, è stato confrontato con placebo in 485 pazienti non precedentemente trattati farmacologicamente. Dopo le 24 settimane, DAPA è risultato superiore a placebo ai dosaggi di 5 e 10 mg/die, con una variazione percentuale di HbA1c rispetto i valori basali pari a -0,77% e -0,89%, rispettivamente vs -0,23% per il placebo ($p < 0,001$ in entrambi i casi). Il trattamento con DAPA non ha comportato una riduzione del peso corporeo dei pazienti significativamente diversa da quella registrata nei soggetti trattati con placebo.

• Duplice terapia.

Tre RCT di fase III sono stati condotti in doppio cieco, in un totale di oltre 1.900 pazienti, randomizzati a ricevere DAPA o placebo in aggiunta alla terapia già in corso, qualora inefficace, a base di, rispettivamente, metformina¹³, glimepiride¹⁴, pioglitazone¹⁵. In tutti gli studi DAPA è stato somministrato ai dosaggi di 2,5, 5 o 10 mg/die, ad eccezione dello studio con pioglitazone, in cui sono stati testati solamente i dosaggi di 5 e 10 mg/die¹³⁻¹⁵.

Dopo 24 settimane di trattamento, in tutti e tre gli studi, DAPA è risultato superiore a placebo nel diminuire la percentuale di HbA1c (**Tabella 1a**), rispetto al basale.

Inoltre, i pazienti trattati con DAPA hanno subito una diminuzione di peso, rispetto ai valori basali, significativamente maggiore di quella registrata nei pazienti trattati con placebo, ad esclusione di quelli che avevano ricevuto DAPA 2,5 mg in aggiunta a glimepiride (**Tabella 1b**)¹³⁻¹⁵.

In un ulteriore RCT di fase III in pazienti non controllati con la sola metformina¹⁷, DAPA in aggiunta a metformina, ha dimostrato di essere non-inferiore (margine di non-inferiorità 0,35%) a glipizide, se somministrato (a 2,5, 5 o 10 mg/die, secondo il regime terapeutico definito per ciascun paziente) per 52 settimane di trattamento. Le variazioni percentuali di HbA1c rispetto il basale sono state pari a -0,52% con ciascun trattamento. I pazienti trattati con DAPA hanno inoltre subito una diminuzione di peso significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con glipizide ($p < 0,0001$).

• Terapia di combinazione con insulina ad alte dosi.

In uno studio di fase III, DAPA è stato confrontato con placebo come terapia aggiuntiva in pazienti già trattati con insulina somministrata come unico trattamento o in aggiunta ad un massimo di due ulteriori agenti ipoglicemizzanti.

Anche in questo caso è stata dimostrata la superiorità di DAPA (2,5; 5 o 10 mg/die) vs placebo in termini sia di diminuzione percentuale di HbA1c ($p < 0,001$) che di peso ($p < 0,001$), rispetto ai valori basali dopo 24 settimane di trattamento (**Tabella 1**).

I risultati ottenuti sono stati confermati dopo 48 settimane¹⁸.

Tabella 1. (a; b): Principali risultati di efficacia su dapagliflozin vs placebo come terapia add-on, dopo 24 settimane di trattamento (a). Variazioni percentuali di HbA1c ; (b).Variazioni di peso dopo 24 settimane di trattamento.

a.

Terapia a cui è stato aggiunto D	% HbA1C media basale	Variazione media % di HbA1c dopo 24 settimane di trattamento			
		Placebo	D 2.5mg	D 5mg	D 10mg
+Mteformina ¹³	7,92-8,17%	-0.30%	-0.67%*	-0.70%*	-0.84%*
+Glimepiride ¹⁴	8,07-8,15%	-0.13%	-0.58%*	-0.63%*	-0.82%*
+Pioglitazone ¹⁵	8.34-8,40%	-0.42%	-	-0.82%*	-0.97%*
+Insulina ^{16°}	8,46-8,62%	-0.39%	-0.79%*	-0.89%*	-0.96%*

b.

Terapia a cui è stato aggiunto D	Peso corporeo medio basale, kg	Variazione media di peso dopo 24 settimane di trattamento, kg			
		Placebo	D 2.5mg	D 5mg	D 10mg
+Mteformina ¹³	84,7-87,7	-0.9	-2.2*	-3.0*	-2.9*
+Glimepiride ¹⁴	80,6-81,9	-0.72	-1.18	-1.56*	-2.26*
+Pioglitazone ¹⁵	84,8-87,8	1.64		0.09*	-0.14*
+Insulina ^{16°}	93,0-94,5	0.43	-0.92*	-1.00*	-1.61*

°Potevano essere co-somministrati fino a 2 ipoglicemizzanti orali * $p < 0.01$ vs placebo;

D: dapagliflozin

Efficacia in pazienti con insufficienza renale moderata

In un RCT di fase II/III controllato vs placebo¹⁹, è stata studiata l'efficacia di DAPA (qualsiasi linea di trattamento e in aggiunta a qualsiasi terapia) dopo 24, 52 e 104 settimane di trattamento. Inizialmente, sono stati randomizzati 252 pazienti e alla fine delle prime 24 settimane non è stata riscontrata una differenza significativa nella variazione %HbA1c rispetto al valore basale

tra pazienti trattati con DAPA e quelli trattati con placebo. Dopo 52 settimane di trattamento è stata rilevata una diminuzione di peso a favore di DAPA, anche se non sono disponibili ulteriori dati. Effettuando delle analisi per sottogruppi è emerso che la differenza di efficacia tra DAPA e placebo diminuisce al diminuire della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), fino a diventare praticamente nulla in pazienti con $GFR \geq 30$; < 45 mL/min/1.73m².

Sintesi dei dati di sicurezza

Gli eventi avversi più rilevanti riportati nel corso degli studi con DAPA sono state le infezioni dell'apparato genitale e del tratto unitario, che si sono manifestate con maggior frequenza tra le donne rispetto agli uomini. Considerando gli RCT di fase III controllati vs placebo, la frequenza di eventi suggestivi di infezioni del tratto urinario è stata pari a 3.9-10.8% nei pazienti trattati con DAPA vs 5.1-8% in quelli trattati con placebo. La frequenza di eventi suggestivi di infezioni genitali è stata pari a 3.9-10.7% per DAPA vs 0.7-5% per placebo. Nello studio di 52 settimane vs glipizide, la frequenza di eventi suggestivi di infezioni del tratto urinario è stata pari a 10.8% con DAPA (14.4% tra le donne; 8.0% tra gli uomini) vs 6.4% con glipizide (9.2% tra le donne; 4.0% tra gli uomini)¹³⁻¹⁶.

Da un'analisi cumulativa (DAPA 5 o 10 mg/die vs placebo) è emerso che altri eventi avversi più frequenti sono stati: ipoglicemia (10,2% vs 7,0%); dolore toracico (4,2% vs 3,2%); poliuria (3,8% vs 1,7%); dislipidemia (2,5% vs 1,5%); disuria (2,1%; 0,7%)¹⁹.

Nel corso dell'intero programma sperimentale è stata riscontrata una maggior frequenza di tumori tra i pazienti trattati con DAPA rispetto a quelli trattati con i diversi controlli utilizzati nei singoli studi. In particolare, è stata registrata una maggior percentuale di tumore al seno (0,40% vs 0,09%), alla prostata (0,34% vs 0,17%) e alla vescica (0,15% vs 0,0%). Un monitoraggio di questi eventi nei pazienti trattati è previsto come attività di farmacovigilanza del Risk Management Plan incluso nell'EPAR. Altri tumori insorti con maggior frequenza con DAPA vs controllo, anche se giudicati non significativi, sono stati: tumore della tiroide ed endocrino (0,15% vs 0,13%); tumore gastrointestinale (0,13% vs 0,09%);

tumore pancreatico (0,09% vs 0,04%); tumore epatobiliare (0,04% vs 0,00%)¹⁹.

Nel Risk Management Plan incluso nell'EPAR è previsto anche il monitoraggio della tossicità epatica e dell'incidenza di fratture ossee (risultata aumentata nei pazienti con insufficienza renale moderata)¹⁹.

Canagliflozin

Sintesi dei dati di efficacia

• Monoterapia (prima linea).

In un RCT di fase III, CANA 100 e 300 mg/die ha dimostrato di essere superiore a placebo nel ridurre la %HbA1c dopo 26 settimane di trattamento, rispetto al valore basale (media 8%), in 587 pazienti non precedentemente trattati farmacologicamente (-0,77% e -1,03% per CANA 100 e 300 mg/die, rispettivamente, vs +0,14% per placebo; $p < 0,001$). CANA è stato superiore a placebo anche nel ridurre il peso corporeo rispetto al valore basale (-2,8% e -3,9% per CANA 100 e 300 mg/die, rispettivamente, vs -0,6% per placebo; $p < 0,001$)²⁰.

• Duplice Terapia.

In un RCT di fase III, CANA 100 e 300 mg/die è risultato non inferiore (margine di non inferiorità 0,3%) a glimepiride dopo 52 settimane di trattamento in aggiunta a metformina, in 1.450 pazienti non controllati con sola metformina. Le variazioni % (come media quadratica minima) di HbA1c rispetto ai valori basali (media 7,8%) sono state pari a -0,82% e -0,93% con CANA 100 e 300 mg/die vs -0,81% con glimepiride. CANA 300 mg/die si è dimostrata superiore anche rispetto a glimepiride (differenza vs glimepiride pari a -0,12% con IC%: -0,22; -0,02). Anche il peso corporeo è risultato significativamente ridotto con CANA vs glimepiride ($p < 0,0001$ per entrambi i dosaggi)²¹.

• Triplice Terapia.

In un secondo RCT di fase III che ha arruolato 756 pazienti, CANA alla dose di 300 mg/die è stato confrontato a sitagliptin in aggiunta ad un duplice regime costituito da metformina + sulfonilurea. Dopo 52 settimane di trattamento, CANA è risultato non-inferiore (margine di non-inferiorità 0,3%) a sitagliptin: le variazioni % (come media quadratica minima) di HbA1c rispetto ai valori basali (8,1%) sono state pari a -1,03% con CANA vs -0,66% con sitagliptin. CANA ha dimostrato di essere anche superiore a sitagliptin, con una differenza di attività pari a -0,37% e IC 95% (-0,50%; -0,25%). Anche il peso corporeo è risultato significativamente ridotto con CANA rispetto a sitagliptin ($p < 0,001$)²². CANA aggiunto a metformina + una sulfonilurea è anche risultato superiore a placebo sia a 100 che 300 mg/die, con una variazione % di HbA1c rispetto al valore basale, aggiustata per il placebo, pari a -0,71% e 0,92%, rispettivamente ($p < 0,001$ vs placebo)²³.

Efficacia in pazienti con insufficienza renale moderata.

CANA è risultato superiore a placebo dopo 26 settimane di trattamento in 269 pazienti con insufficienza renale moderata. Le variazioni % (come media quadratica minima) di HbA1c rispetto ai valori basali (media 8%) sono state pari a -0,33% e -0,44% con CANA 100 e 300 mg/die rispettivamente, vs -0,03% con placebo ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, rispettivamente). La superiorità di CANA vs placebo è stata riscontrata anche nella capacità di ridurre il peso corporeo dei pazienti²⁴.

Sintesi dei dati di sicurezza**• Monoterapia (prima linea).**

La percentuale di eventi avversi è stata pari a 61,0% e 59,9% per CANA 100 e 300 mg, rispettivamente, vs 52,6% per placebo. I principali eventi avversi sono stati: infezioni del tratto urinario (7,2% e 5,1% vs 4,2%); infezioni genitali (maschi: 2,5% e 5,6% vs 0%; femmine: 8,8% e 7,4% vs 3,8%). Altri eventi avversi sono stati: pollachiuria (2,6% e 3,0% vs 0,5%); poliuria e ipotensione ortostatica, manifestatesi, rispettivamente, in sei e due dei pazienti trattati con CANA 300 mg²⁰.

• Duplice e terapia terapia.

I principali risultati di sicurezza riferiti a 52 settimane di trattamento con duplice²¹ o triplice²² terapia sono sintetizzati in **Tabella 2**. In entrambi gli studi, gli eventi avversi più frequenti con CANA rispetto al controllo sono state le infezioni genitali, insorte con maggior frequenza tra le donne.

Tabella 2. Eventi avversi dopo 52 settimane di trattamento con DAPA in duplice e triplice terapia.

		Controllo %	CANA 100, %	CANA 300, %
Eventi avversi totali	Duplica terapia*	69	64	64
	Triplice terapia§	77,5	-	76,7
Eventi avversi seri	Duplica terapia*	8	5	5
	Triplice terapia§	5,6	-	6,4
Interruzioni al trattamento dovute ad eventi avversi	Duplica terapia*	6	5	7
	Triplice terapia§	2,9	-	5,3
Infezioni genitali	Duplica terapia*	M: 1 F: 2	M: 7 F: 11	M: 8 F: 14
	Triplice terapia§	M: 0,5 F: 4,3	-	M: 9,2 F: 15,3
Infezioni del tratto urinario	Duplica terapia*	5	6	6
	Triplice terapia§	5,6	-	4,0
Pollachiuria	Duplica terapia*	<1	3	3
	Triplice terapia§	1,3	-	1,6
Poliuria	Duplica terapia*	<1	<1	<1
	Triplice terapia§	0	-	0,8
Vertigini posturali	Duplica terapia*	<1	<1	<1
	Triplice terapia§	0,5	-	0
Ipotensione ortostatica	Duplica terapia*	0	<1	<1
	Triplice terapia§	0,3	-	0

*DAPA+metformina; controllo=glimepiride.

§DAPA+metformina+sulfonilurea; controllo=sitagliptin.

F: femmine;

M: maschi.

NUOVE TECNOLOGIE NON-FARMACOLOGICHE

C8 MediSensors

Si tratta di un nuovo dispositivo progettato per il monitoraggio non invasivo e continuo del glucosio, basato su proprietà ottiche di rilevazione della glicemia. Attraverso un sistema wireless di trasmissione dei dati, le rilevazioni possono poi essere trasferite direttamente su uno smartphone (**Figura 1**).

L'ausilio di questo dispositivo dovrebbe permettere di ridurre l'utilizzo delle strisce reattive per l'autocontrollo della glicemia, favorendo un contenimento dei costi associati a tali determinazioni. Al momento è stato condotto uno studio che ha coinvolto 86 pazienti, di cui non sono ancora disponibili i risultati²⁵.

Questa tecnologia ha ricevuto il marchio CE in ottobre 2012²⁶.



Figura 1. Sistema ottico C8 Medisensors, per il monitoraggio continuo della glicemia. Immagine adattata da <http://www.nasdaq.com/article/labstyle-innovations-glucose-monitoring-for-the-mobile-age-cm246357>

Pancreas artificiale - MD-Logic Artificial Pancreas System (MD-LAPS)

Per i pazienti con diabete di tipo 1 è stato progettato un pancreas artificiale (**Figura 2**), utilizzato fino ad oggi solo in contesto sperimentale. Si tratta di un sistema integrato a circuito chiuso e controllato automaticamente da un algoritmo computerizzato, costituito da una pompa di insulina per l'infusione continua, collegato a un sistema di monitoraggio continuo del glucosio. L'intero dispositivo è calibrato in modo da regolare automaticamente la velocità di infusione dell'insulina sulla base del fabbisogno del paziente, definito dalle rilevazioni glicemiche ottenute in tempo reale²⁷. Fino ad oggi questo tipo di tecnologie è stato testato solo in pazienti ospedalizzati. MD-LAPS è stato per la prima volta testato anche in pazienti non ospedalizzati, con l'intento di definirne efficacia e sicurezza in un contesto di vita reale²⁷.

Tale sistema è stato testato in 56 pazienti non ospedalizzati, di età 10-18 anni, affetti da diabete mellito di tipo 1 da almeno un anno (HbA1c tra 7-10%) e già in trattamento con una pompa insulinica da almeno tre mesi. I pazienti sono stati randomizzati ad essere trattati, per un'intera notte, con la nuova tecnologia o con un semplice sistema integrato sensore-microinfusore.

La notte seguente, tutti i pazienti sono stati trattati con la tecnologia non utilizzata la notte precedente. L'endpoint primario dello studio era il numero di episodi di ipoglicemia (livelli di glucosio <63 mg/dL)²⁷.

Nei 54 pazienti analizzati, si sono verificati complessivamente sette episodi di ipoglicemia tra i pazienti trattati con la nuova tecnologia vs 22 episodi di ipoglicemia in 20 pazienti trattati con il controllo (p=0,003)²⁷.

Figura 2. Pancreas artificiale. Figura tratta dal seguente link:

<http://www.hcplive.com/articles/Artificial-Pancreas-Provides-Tight-Glucose-Control-in-Youth>



Riferimenti Bibliografici

1. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011, 34(Suppl 1):S11-S61
2. Annuario statistico Italiano 2012. Istituto nazionale di statistica – ISTAT
3. WHO Fact sheet N°312 January 2011. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#>
4. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79
5. Van Dieren S et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2010, 17(Suppl 1):S3-S8
6. Marchesini G et al. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2011, 21:339-346
7. Nathan DM et al. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1327-1334
8. Farmadati. Accesso del 21/08/13
9. GU n. 75 del 29 marzo 2013
10. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 30/07/2013 EMA/472391/2013
11. Mather A and Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney International* 2011, 79(Suppl 120):S1-S6
12. Ferrannini E et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes Care* 2010, 33: 2217-2224
13. Bailey C et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 375:2223-2233
14. Strojek K et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011, 13:928-938
15. Rosenstock J et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012, 35:1473-1478
16. Wilding JPH et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Ann Intern Med* 2012, 56:405-415
17. Nauck MA et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Diabetes Care* 2011, 34:2015-2022
18. Wilding JPH et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Ann Intern Med* 2012, 56:405-415
19. Dapagliflozin (Forxiga). EMA European Public Assessment Report
20. Stenlof K et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013, doi:10.1111/dom.12054
21. Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin, versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013 doi:10.1016/S0140-6736(13)60683-2
22. Schernthaner G et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea. A 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013 doi 10.2337/dc12-2491/-/DC1
23. Wilding JP et al. Canagliflozin (CANa), a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled with metformin (MET) and sulfonylurea (SU). 2012 Congress of American Diabetes Association, Abstract 1022-P
24. Yale JF et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 463–473
25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01726114>. Accesso del 13/08/2013
26. <http://www.prnewswire.com/news-releases/c8-medisensors-gains-ce-mark-approval-for-the-c8-medisensors-optical-glucose-monitortm-system-for-people-with-diabetes-175821951.html>
27. Phillip M et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013, 368:824-833

NOVITÀ SULLE REAZIONI AVVERSE

Autore

MR Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Ciproterone/etinilestradiolo

Antiandrogeni ed estrogeni

Diane®/BAYER

Visofid®/FIDIA FARMACEUTICI

Classe A

A giugno di quest'anno, l'AIFA, con Nota Informativa Importante¹, sulla base della valutazione effettuata dal PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dell'EMA^{2,3} dei dati sull'incidenza di tromboembolia venosa (TEV) correlabili all'associazione di ciproterone/etinilestradiolo, ha ristretto le indicazioni d'uso ed ha consolidato le controindicazioni già esistenti dei prodotti in commercio contenenti tale associazione. Mentre fino a questo momento, ciproterone/etinilestradiolo poteva essere utilizzato per la terapia di malattie androgeno-dipendenti quali l'acne di qualunque gravità, l'irsutismo e l'alopecia, le nuove indicazioni terapeutiche ora comprendono solo *"il trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni e/o irsutismo nelle donne in età fertile"*¹. Per il trattamento dell'acne, inoltre, la terapia con ciproterone/etinilestradiolo va considerata come seconda scelta dopo il fallimento di alternative come la terapia topica o antibiotica per via orale¹.

La rivalutazione da parte del PRAC dell'aumento del rischio di TEV con l'associazione ciproterone/etinilestradiolo era stata richiesta dall'Agenzia regolatoria francese (ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) che a gennaio 2013 ne aveva sospeso la commercializzazione^{2,3}. Le conclusioni del PRAC, formulate sulla base della revisione di studi

epidemiologici, hanno confermato che l'associazione ciproterone/etinilestradiolo espone ad un rischio di TEV pari a 1,5-2 volte maggiore rispetto a quello osservato con i contraccettivi orali combinati (COC) a base di levonorgestrel (II generazione) e appare simile a quello dimostrato con i COC di III e di IV generazione (a base di gestodene o di desogestrel, e di drospirenone)². Per questi ultimi, tale aumento del rischio era stato evidenziato più volte nel corso degli anni dalle diverse Agenzie regolatorie ed è attualmente in corso di ulteriore revisione da parte dell'EMA⁴. Quest'ultima ha recentemente ribadito che la revisione in corso sul rischio di TEV e di trombosi arteriosa includerà non solo i progestinici citati ma anche i seguenti principi attivi componenti di formulazioni anche diverse da quelle per via orale (cerotti o anelli vaginali): clormadinone, dienogest, etonogestrel, nomegestrolo, norelgestromina e norgestimato⁵. Nonostante il PRAC abbia comunque considerato positivo il rapporto beneficio/rischio dell'associazione ciproterone/etinilestradiolo, pur con le citate restrizioni d'impiego, **l'ANSM ha confermato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i prodotti** (specialità ed equivalenti) che la contengono³. La decisione dell'ANSM risulta motivata dai dati di farmacovigilanza nazionali resi pubblici dall'Agenzia stessa: dal 1987 (data di prima commercializzazione dell'associazione in Francia) fino al 10 gennaio 2013, sono stati rilevati **113 casi di eventi tromboembolici venosi** di cui 110 di tipo venoso e 3 a componente mista arteriosa/venosa⁶. Sul totale dei 113 casi, verificatisi in una popolazione di età media di 24 anni, sono state identificate 65 embolie

polmonari, 38 trombosi venose profonde e 10 trombosi venose superficiali⁶. **Quattro i casi fatali di cui 3 per embolia polmonare ed 1 per trombosi cerebrale.** Nel 60% dei casi, l'indicazione d'uso dell'associazione ciproterone/etinilestradiolo era la contraccezione, palesemente off-label⁶.

-
1. AIFA, Nota Informativa Importante Giugno 2013. www.agenziafarmaco.it (accesso del 0-1.07.2013).
 2. EMA, Press release 17 May 2013. Benefits of Diane 35 and generics outweigh risks in specific patient group. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).
 3. EMA, Press release 30 May 2013. Benefits of Diane 35 and generics outweigh risks in specific patient group. PRAC recommendation endorsed by CMDh. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).
 4. EMA, Press release 12 July 2013. Start of review of combined hormonal contraceptives containing chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, nomegestrol, norelgestromin or norgestimate. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).
 5. EMA, Press release 7 February 2013. Combined hormonal contraceptives. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).
 6. ANSM, Actualité - Diane 35 et ses génériques: point de situation. www.ansm.sante.fr (accesso del 01.07.2013).

AUMENTO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Diclofenac

FANS NON SELETTIVI

Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe A Nota 66 e classe C

Lo scorso giugno, sono state rese note le conclusioni della revisione sui FANS non selettivi, in particolare sul diclofenac, elaborate dal PRAC dell'EMA¹. La nuova revisione fa seguito alla rivalutazione della sicurezza cardiovascolare dell'intera classe terapeutica dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) richiesta dall'Agenzia regolatoria britannica e divulgata dall'EMA nell'ottobre del 2012, nella quale era stato confermato che, tra i diversi principi attivi, era il diclofenac a mostrare il rischio cardiovascolare più elevato, di tipo dose-dipendente, comparabile a quello osservato con i coxib².

La recente revisione condotta dal PRAC, pubblicata il 14 giugno 2013 ed adottata a maggioranza dal CMDh dell'EMA pochi giorni dopo, pur confermando un rapporto beneficio/rischio positivo per il diclofenac, ha stabilito, ancora una volta, che il FANS, soprattutto ad alte dosi (150 mg/die) e per trattamenti a lungo termine, espone ad un incremento del rischio di eventi avversi cardiovascolari simile a quello mostrato dai coxib^{1,3}. È stato ritenuto, quindi, necessario applicare al diclofenac le medesime controindicazioni e avvertenze che sono state implementate per i coxib rimasti in commercio (celecoxib, etoricoxib) dopo il ritiro, nel 2004, dal mercato mondiale del loro principale esponente, rofecoxib, proprio a causa del documentato aumento del rischio cardiovascolare e successivamente di valdecoxib per lo stesso rischio. Tale azione regolatoria è stata formalizzata dall'AIFA mediante Nota Informativa Importante dello

scorso luglio⁴. Diclofenac è, quindi, da ora controindicato nei pazienti con accertata insufficienza cardiaca congestizia accertata (classe II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o patologie cerebrovascolari^{3,4}. Il PRAC, inoltre, ha raccomandato che soggetti con significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete, fumo) andrebbero trattati solo dopo attenta considerazione ed i pazienti in trattamento cronico andrebbero rivalutati³.

Per quanto riguarda gli intervalli di dosaggio, si rileva che il PRAC ha dichiarato che "il rischio di trombosi arteriosa non può essere escluso per tutti i dosaggi di diclofenac, specialmente nei pazienti con preesistenti co-morbidità"^{3,4}.

Deve essere, quindi, utilizzata la dose minima efficace del farmaco per la durata di trattamento più breve possibile necessaria al controllo dei sintomi⁴.

Tra le nuove evidenze che sono state esaminate dal PRAC³, è stata valutata una metanalisi di circa 600 studi clinici randomizzati, condotti su più di 300.000 pazienti, della durata di almeno 4 settimane, che hanno confrontato la classe degli antinfiammatori (FANS o coxib) tra di loro oppure versus placebo, utilizzando come end point principali gli eventi vascolari maggiori (infarto del miocardio e ictus non fatali, morte vascolare), eventi coronarici maggiori (infarto del miocardio non fatale o morte coronarica), ictus, mortalità, insufficienza cardiaca e complicanze del tratto gastrointestinale superiore⁵. In quasi tutti gli studi erano state utilizzate alte dosi di diclofenac (150 mg/die), di ibuprofene (2.400 mg/die) e di naprossene (1.000 mg/die)⁵. I risultati della metanalisi hanno dimostrato che rispetto a placebo, la terapia

con un coxib o con il diclofenac ha incrementato di circa un terzo il rischio di eventi vascolari maggiori (RR 1,37; IC 95% 1,14-1,66; p=0,0009 per i coxib e RR 1,41; IC 95% 1,12-1,78; p=0,0036 per diclofenac), dovuto principalmente ad un aumento di circa il 75% del rischio di eventi coronarici maggiori (RR 1,76; 1,31-2,37; p=0,0001 per i coxib e RR 1,70; 1,19-2,41; p=0,0032 per diclofenac⁵). Anche l'ibuprofene ha aumentato significativamente il rischio di eventi coronarici maggiori (RR 2,22; 1,10-4,48; p=0,0253) ma non quello di eventi vascolari maggiori. Naprossene ad alte dosi, invece, non è stato associato ad un incremento del rischio per nessuno dei due outcome⁵.

Per quanto riguarda gli altri end point della metanalisi, nessun FANS o coxib, ha aumentato il rischio di ictus, contrariamente al rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, risultato raddoppiato da tutti i principi attivi⁵. Diclofenac ed i coxib, ma non ibuprofene e naprossene, hanno significativamente incrementato il rischio di morte vascolare mentre la mortalità totale è apparsa significativamente aumentata solo con la terapia con i coxib. Infine, il rischio di complicanze gastrointestinali non fatali, è stato associato a tutti i principi attivi⁵.

1. EMA, Press release 14 June 2013. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).

2. EMA, Press release 19 October 2013. European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).

3. EMA, Press release 28 June 2013. New safety advice for diclofenac - CMDh endorses PRAC recommendation. www.ema.europa.eu (accesso del 01/07/2013).

4. AIFA, Nota Informativa Importante Luglio 2013. www.agenziafarmaco.it (accesso del 22.07.2013).

5. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

DIVIETO D'USO NEI BAMBINI AL DI SOTTO DEI 12 ANNI

Codeina

Oppioidi

Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe A

Su indicazione EMA, il 29 Luglio 2013 l'AlFA ha disposto il ritiro immediato delle specialità medicinali e degli equivalenti contenenti la codeina, da sola o in associazione con altri analgesici, autorizzati all'impiego esclusivo nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. L'Agenzia, inoltre, ha disposto il divieto d'uso nella medesima fascia di età dei medicinali contenenti codeina autorizzati non solo nella popolazione pediatrica ma anche in quella adulta¹. Il rationale sotteso all'azione regolatoria consiste nell'incremento del rischio di tossicità dell'oppioide in particolari gruppi di pazienti sia pediatrici che adulti¹. Da ora in poi, quindi, i medicinali contenenti codeina¹: 1) non devono essere somministrati ai bambini di età inferiore ai 12 anni né in tutti i pazienti pediatrici (fino a 18 anni) che si sottopongono a intervento chirurgico di tonsillectomia e/o adenoidectomia;

2) non devono essere utilizzati in bambini e adulti noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi della codeina né nelle donne che allattano;

3) non sono raccomandati nella fascia di età 12-18 anni in presenza di compromissione della funzionalità respiratoria;

4) devono essere usati alla minima dose efficace e per il più breve tempo possibile.

Lo scorso 28 giugno, l'EMA aveva pubblicato le conclusioni della revisione intrapresa dal PRAC nell'ottobre del 2012 sul profilo di sicurezza della codeina, somministrata sola o in associazione ad aspirina o paracetamolo per il trattamento nei bambini del dolore

in genere o di quello post-operatorio dopo intervento di tonsillectomia o di adenoidectomia effettuato per trattare la sindrome di apnea ostruttiva del sonno².

La rivalutazione del farmaco, basata su dati farmacocinetici, studi clinici e segnalazioni post-marketing, si era resa necessaria a causa dell'osservazione di 6 casi di depressione respiratoria, di cui 3 ad esito fatale, verificatesi in bambini che avevano ricevuto la codeina a dosi terapeutiche per la terapia del dolore dopo tonsillectomia².

Il PRAC aveva, pertanto, già stabilito l'assoluto divieto di impiego dei medicinali contenenti codeina nei bambini (età inferiore ai 18 anni) sottoposti a procedure di tonsillectomia o di adenoidectomia effettuate per trattare la sindrome di apnea ostruttiva del sonno, e in ogni caso nei bambini già affetti da patologie respiratorie².

Inoltre, secondo il PRAC la codeina poteva essere utilizzata esclusivamente per il trattamento a breve termine del dolore acuto moderato nei bambini di età maggiore di 12 anni, solo dopo fallimento terapeutico di paracetamolo o di ibuprofene². Il rationale delle decisioni del PRAC consiste nel profilo farmacocinetico della codeina la quale, dopo la somministrazione, viene metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450, in particolare dell'isoenzima CYP2D6, e biotrasformata in morfina alla quale si deve l'effetto analgesico della codeina stessa. I soggetti

"metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6" (secondo l'EMA, fino al 6,5% della popolazione di etnia caucasica), convertono molto più rapidamente la codeina in morfina e, quindi, sono esposti ad un maggior rischio di eventi avversi respiratori, anche fatali².

La controindicazione d'uso della codeina, quindi, veniva estesa anche ai pazienti adulti "metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6"².

Le medesime restrizioni d'uso e controindicazioni relative alla codeina erano già state pubblicate dalla FDA³ nel febbraio 2013.

1. AIFA, Ufficio qualità dei prodotti, comunicazione del 29.07.2013. www.agenziafarmaco.it (accesso del 30.07.2013).

2. EMA, Presse release 28 June 2013. Restrictions on use of codeine for pain relief in children - CMDh endorses PRAC recommendation. www.ema.europa.eu (accesso del 01.07.2013).

3. FDA, 20 February 2013. Safety review update of codeine use in children; new boxed warning and contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy. www.fda.gov (accesso del 01.07.2013).

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 01.06.2013 al 31.07.2013

Autore

F Schievenin

Farmacista

Azienda

ULSS 2,

Feltre

Legge 648/96

- A partire dal 31 maggio 2013 l'elenco dei **medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96** è integrato mediante l'aggiunta, nella specifica sezione contenente i sei distinti allegati, di una nuova lista (**Allegato 7**) relativa ai **farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie infettive** per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

I farmaci inclusi nell'Allegato 7 sono:

lopinavir/ritonavir in combinazione fissa (Kaletra®) e **darunavir** (Prezista®).

- A partire dal 5 giugno 2013 il farmaco **tefamidis meglumine** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 **per estensione delle indicazioni terapeutiche autorizzate** alla stessa indicazione che ne aveva determinato l'inserimento, e cioè "trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica".

- A partire dal 19 giugno 2013 il farmaco **teriparatide** (paratormone - PTH) è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione: "terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave".

- A partire dal 22 giugno 2013 il farmaco **misoprostolo** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione: "induzione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo del I trimestre".

Determina del 20.05.2013 in G.U. n. 125 del 30.05.2013
 Determina del 13.05.2013 in G.U. n. 129 del 04.06.2013
 Determina del 27.05.2013 in G.U. n. 141 del 18.06.2013
 Determina del 07.06.2013 in G.U. n. 144 del 21.06.2013

Costi e fabbisogni standard nel settore sanitario

E' stata pubblicata in G.U. la delibera del Consiglio dei Ministri che definisce i **criteri di qualità dei servizi erogati, appropriatezza ed efficienza**, per l'individuazione delle 5 regioni tra le quali scegliere le 3 di riferimento ai fini della **determinazione dei costi e dei fabbisogni standard nel settore sanitario**.

Sono elegibili le regioni che rispettano tutti i seguenti criteri:

- aver garantito l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza;
- aver garantito l'equilibrio economico finanziario del bilancio sanitario regionale, con esclusivo riferimento, per la determinazione dei ricavi, alle risorse ordinarie stabilite dalla vigente legislazione nazionale;
- non essere assoggettate a piano di rientro;
- essere risultate adempienti all'ultima valutazione effettuata dal Tavolo di verifica degli adempimenti regionali.

Qualora nella condizione di equilibrio economico risultino meno di 5 regioni, sono elegibili anche le regioni che abbiano fatto registrare il minor disavanzo nel medesimo anno di esercizio.

- Delibera del Consiglio dei Ministri del 11.12.2012 in G.U. n. 135 del 11.06.2013

Disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia

E' stata pubblicata in G.U. la conversione in legge del decreto del Fare, in vigore dal 21 agosto 2013.

Articolo 17 - Misure per favorire la realizzazione del Fascicolo sanitario elettronico.

L'articolo 17 modifica e integra l'articolo 12 del decreto legge 179/2012.

Entro il 30 giugno 2014, le regioni e le provincie autonome dovranno presentare all'Azienda per l'Italia digitale e al Ministero della Salute il piano di progetto per la realizzazione del FSE, che dovrà essere istituito entro il **30 giugno 2015**.

Per favorire la qualità, il monitoraggio, l'appropriatezza nella dispensazione dei medicinali e l'aderenza alla terapia ai fini della sicurezza del paziente, è istituito il **dossier farmaceutico quale parte specifica del FSE, aggiornato a cura della farmacia** che effettua la dispensazione.

Per il **progetto di FSE** è autorizzata una **spesa** non superiore a **10 milioni di euro** per il **2014** e **5 milioni di euro** a decorrere dal **2015**, da definirsi su base annua.

Articolo 42 – Soppressione certificazioni sanitarie. Fermi restando gli obblighi di certificazione previsti dal decreto legislativo 9 aprile 2008 n. 81 e successive modificazioni **per i lavoratori soggetti a sorveglianza sanitaria, sono abrogate** le disposizioni concernenti l'obbligo dei seguenti certificati attestanti **l'idoneità psico-fisica al lavoro**:

- A. Certificato di sana e robusta costituzione;**
- B. Limitatamente alle lavorazioni non a rischio, certificato di idoneità per l'assunzione;**
- C. Certificato medico comprovante la sana costituzione fisica per i farmacisti;**
- D. Certificato di idoneità fisica per l'assunzione nel pubblico impiego;**
- E. Certificato di idoneità psico-fisica alla attività di maestro di sci.**

Per i lavoratori che rientrano nell'ambito della disciplina di cui al decreto legislativo 9 aprile 2008 n. 81 e successive modificazioni, non trovano applicazione le disposizioni concernenti l'obbligo della certificazione

Attestante **l'idoneità psico-fisica all'esecuzione di operazioni relative all'impiego di gas tossici**.

Sono inoltre abrogate le disposizioni relative all'obbligatorietà del certificato

- a.** per la vendita dei generi di monopolio;
- b.** per l'ammissione allo svolgimento del servizio civile nazionale;
- c.** per la nomina a giudice di pace;
- d.** per la nomina a giudice onorario aggregato;
- e.** per le persone addette ai lavori domestici;
- f.** per il personale addetto alla preparazione, produzione, manipolazione e vendita di sostanze alimentari;
- g.** per i titolari delle imprese e i responsabili tecnici;
- h.** per l'attività ludico-motoria e amatoriale.

I soggetti per i quali è stata accertata una **menomazione o una patologia stabilizzante o ingravescente**, inclusi i soggetti affetti da sindrome da talidomide o da sindrome di Down, che hanno ottenuto l'indennità di accompagnamento o di comunicazione, sono **esclusi dalle visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante** da parte dell'INPS. Il soggetto chiamato dall'INPS per la verifica sull'accertamento del suo stato invalidante effettua la verifica limitatamente alle situazioni incerte. Il soggetto chiamato dall'INPS per la verifica sull'accertamento del suo stato invalidante non perde il diritto a percepire l'emolumento economico di cui è titolare anche se i verbali di visita non sono immediatamente vidimati dal responsabile preposto.

- Decreto Legge del 21.06.2013 in G.U. n. 144 del 21.06.2013

- Legge del 09.08.2013 in G.U. n. 194 del 20.08.2013

Modalità e condizioni di impiego dei medicinali a base di clozapina

La determina AIFA del 23 aprile 2013 ha **abolito l'obbligo di prescrizione con diagnosi e Piano Terapeutico per i medicinali antipsicotici di seconda generazione.**

Successivamente, la Commissione Tecnica Scientifica dell'AIFA ha suggerito una modifica di tale provvedimento per quanto riguarda i farmaci contenenti clozapina, in relazione alle difficoltà di prescrizione dovute al regime prescrittivo (RNRL).

Pertanto, con determina successiva, sono state modificate le condizioni e modalità di impiego dei medicinali a base di **clozapina** mediante la **reintroduzione del Piano Terapeutico.**

-
- Determina del 21.06.2013 in G.U. n. 1 del 06.07.2013
 - Determina del 23.04.2013 in G.U. n. 119 del 23.05.2013

Aggiornamento tabelle Stupefacenti

Con Decreto del Ministro della Salute del 25 giugno 2013 sono state aggiornate le tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope mediante l'**inserimento nella Tabella I** delle seguenti sostanze (**denominazione comune**): **6-APB; 5-APB; 6-APDB; 5-APDB.**

-
- Decreto del 25.06.2013 in G.U. n. 158 del 08.07.2013

Doping

A partire dal 10 luglio 2013 è approvata con decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro per gli affari regionali, il turismo e lo sport la **nuova lista delle sostanze e pratiche mediche il cui impiego è considerato doping** a norma dell'articolo 1 della legge 376/2000.

La lista (**allegato III**) è costituita dalle seguenti **sezioni**: 1) classi vietate; 2) principi attivi appartenenti alle classi vietate; 3) medicinali contenenti principi attivi vietati; 4) elenco in ordine alfabetico dei principi attivi e dei relativi medicinali; 5) pratiche e metodi vietati.

-
- Decreto del 17.04.2013 in G.U. n. 160 del 10.07.2013

Modalità e condizioni di impiego delle Eparine in PHT

La Determina del 16 luglio 2013 ridefinisce le condizioni di applicazione del PHT per quanto riguarda le eparine.

Eparina calcica, eparina sodica e Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) sono inserite in PHT per le seguenti indicazioni: *"profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale, sia dopo intervento ortopedico maggiore, che dopo intervento di chirurgia generale maggiore"*.

Le indicazioni terapeutiche autorizzate e in regime di rimborso diverse da quelle sopra riportate non rientrano nel PHT.

-
- Determina del 16.07.2013 in G.U. n. 175 del 27.07.2013

Modifica degli specialisti autorizzati

E' stato modificato l'elenco degli specialisti autorizzati alla prescrizione di epoetina teta (Eporatio®), relativamente alle confezioni in classe A, con l'inserimento degli specialisti **oncologo e nefrologo**. L'elenco aggiornato risulta essere: internista, ematologo, oncologo e nefrologo.

-
- Determina del 20.05.2013 in G.U. n.131 del 06.06.2013

ACLIDINIO BROMURO

Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie aeree - Anticolinergici-
R03BB05

Eklira Genuair® Almirall - Bretaris Genuair® -Guidotti

Polvere per 60 somministrazioni da 400 µg
-€45,85

Classe A. Tipo di ricetta: RR (medicinale soggetto a prescrizione medica).

Registrazione: centralizzata europea (luglio 2012).

Indicazione:

Trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Il nostro giudizio:

Aclidinio bromuro non apporta nulla di nuovo rispetto a tiotropio, di cui molto di più si conosce il profilo di efficacia e di sicurezza. Il costo/ terapia giornaliero di aclidinio è simile a quello del tiotropio, che tra qualche mese perderà il brevetto.

Punti Chiave:

- Nella PBCO non è stata definita una variazione minima clinicamente importante del FEV1, anche se sono suggeriti, quali valori di riferimento, miglioramenti di 100 – 140 ml. Tiotropio ha dimostrato di aumentare FEV1 di circa 140 ml rispetto al placebo⁸. Gli studi ACCORD COPD I⁴ ed ATTAIN⁵, con inalazioni di 400 µg di aclidinio bromuro due volte al giorno, evidenziano modificazioni del FEV1 di riferimento di circa 120 ml rispetto al placebo.
- La dimostrazione di efficacia del aclidinio bromuro è relativamente debole. Anche se gli studi controllati randomizzati pubblicati hanno dimostrato che il farmaco è statisticamente superiore al placebo nel migliorare la funzione polmonare e la dispnea in pazienti con BPCO, le indagini sono di breve durata (12 o 24 settimane) e su popolazioni relativamente poco numerose.
- Gli effetti osservati nello studio ATTAIN alla settimana 24 in confronto al placebo su FEV1 pre-dose del mattino, dispnea (punteggio TDI) e qualità di vita (punteggio SGRO) hanno raggiunto la soglia minima accettata di rilevanza clinica⁵.
- I dati degli studi pubblicati si limitano a portare prove di efficacia, a breve termine, su criteri spirometrici, ma non su outcome orientati al paziente, quali la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO moderate e gravi (necessitanti di ospedalizzazione).
- Non sono al momento disponibili dati sulla sicurezza dell'aclidinio a lungo termine.
- Attualmente, nessuno studio adeguatamente progettato ha confrontato bromuro di aclidinio con altri broncodilatatori a lunga durata d'azione, in particolare con tiotropio, per cui il ruolo del nuovo broncodilatatore nella strategia terapeutica della BPCO non può essere definito.

- A differenza del tiotropio, aclidinio bromuro non è stato finora valutato in studi in combinazione con antagonisti muscarinici o beta₂ agonisti a lunga durata d'azione o con corticosteroidi inalati.

In soggetti che necessitano di un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione ma trovano difficile utilizzare il dispositivo inalatore del tiotropio nonostante un adeguato training, il dispositivo inalatore di aclidinio può rappresentare un'alternativa⁹.

Background:

La BPCO E' una condizione patologica dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione cronica e non completamente reversibile del flusso aereo, a cui contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattie delle piccole vie aeree) e del parenchima polmonare (enfisema). E' causata dall'inalazione di sostanze nocive, soprattutto di fumo di tabacco, che determinano, con vari meccanismi, un quadro d'infiammazione cronica diverso da quello che si verifica nell'asma bronchiale. L'ostruzione cronica del flusso aereo provoca un progressivo declino della funzione polmonare che limita la vita quotidiana della persona in quanto produce dispnea, riduzione della tolleranza all'esercizio fisico, riacutizzazioni più o meno frequenti e necessità di ricoveri². I principali obiettivi del trattamento della BPCO sono la riduzione della gravità dei sintomi, la prevenzione delle riacutizzazioni e il miglioramento della capacità fisica³. Nessun farmaco è in grado di prevenire l'evoluzione della BPCO verso l'insufficienza respiratoria cronica. Smettere di fumare è l'unica misura che può rallentare il tempo normale di declino del FEV1.

La riabilitazione allo sforzo e la fisioterapia respiratoria contribuiscono a migliorare i sintomi, la qualità di vita e la partecipazione alle attività quotidiane.

La gestione farmacoterapica di una BPCO stabile (al di fuori delle riacutizzazioni) è graduale, a seconda dello stato di gravità e la risposta al trattamento. L'impiego dei farmaci è finalizzato a ridurre i sintomi e la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni. Trattamenti per la BPCO alternativi ad aclidinio bromuro sono gli antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) quali tiotropio oppure il recentemente commercializzato glicopirronio; Beta agonisti a lunga durata d'azione (LABA) quali formoterolo, salmeterolo o indacaterolo; le associazioni precostituite di LABA + corticosteroidi per inalazione. Per il sollievo della dispnea e della limitazione dell'esercizio fisico, i broncodilatatori a breve durata d'azione possono rappresentare il trattamento empirico iniziale della BPCO. Nei soggetti con BPCO stabile, sintomatici, e in particolare in quanti presentano un FEV1 <80% del valore teorico, è raccomandata una terapia regolare e continuativa di mantenimento con farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione, somministrati per via inalatoria (tiotropio, indacaterolo, formoterolo, salmeterolo). Non esistono elementi definitivi per indicare una categoria preferenziale tra beta₂-agonisti e antagonisti muscarinici entrambi a lunga durata d'azione. L'aggiunta di un corticosteroide per via inalatoria è raccomandata in caso di malattia BPCO grave e frequenti riacutizzazioni³.

Posologia: Una inalazione di 322 µg di aclidinio due volte al giorno.

Ogni dose erogata mediante inalatore a polvere secca multidose (Genuair®) corrisponde a 400 µg di bromuro di acclidinio, pari a 322 µg di acclidinio. Nella popolazione anziana, nei pazienti con insufficienza renale o con insufficienza epatica, non sono necessari aggiustamenti della dose². Il dispositivo, attivato dal respiro, presenta un sistema di blocco di fine somministrazione per impedire l'uso a vuoto dell'inalatore, un click udibile e una finestra di cambiamento di colore per confermare una corretta inalazione e un meccanismo anti-doppio dosaggio.

Efficacia clinica:

In un primo studio di fase III su 581 pazienti con BPCO moderata-grave (ACCORD COPD I), in cui l'end point primario di efficacia era la variazione dal basale del FEV1 del mattino pre-dose (trough) alla settimana 12 nei trattati con acclidinio rispetto a placebo, è emerso che acclidinio 200 e 400 µg due volte al giorno, determinava miglioramenti significativi del FEV1 rispettivamente di 86 e 124 ml ($p < 0,0001$)⁴.

In un secondo studio di fase III di 24 settimane su 828 pazienti con BPCO moderata-grave (ATTAIN), è stato osservato che, in confronto a placebo, acclidinio bromuro, 200 e 400 µg due volte al giorno, ha indotto variazioni significative dal FEV1 basale del mattino pre-dose (trough) rispettivamente di 128 e 99 ml ($p < 0,0001$). I risultati relativi agli outcome secondari mostrano, rispetto al placebo, una riduzione della dispnea (valutata in base ai punteggi focali del Transitional Dyspnoea Index - TDI), e un miglioramento della qualità della vita (secondo il St. George's Respiratory Questionnaire) nel gruppo trattato con acclidinio 400 µg due volte al giorno⁵. Tali valori raggiungono i criteri di differenza clinica mini-

ma utilizzati per valutare la rilevanza clinica del risultato⁸. Nell'ACCORD COPD I è emerso un risultato simile nei punteggi focali del TDI nel gruppo trattato con 400 µg rispetto al placebo⁴.

In uno studio simile ai precedenti, ACORD COPD II (non pubblicato), condotto su 544 soggetti e della durata di 12 settimane, l'effetto di dosi da 400 µg due volte al giorno su FEV1 del mattino pre-dose alla settimana 12 è stato, rispetto al placebo, di 72 ml (e quindi inferiore a quello degli studi in precedenza riportati)⁶.

Uno studio crossover, in doppio cieco e doppio mascheramento, che ha valutato tre periodi di trattamento di 15 giorni, ha confrontato in 30 pazienti l'acclidinio, 400 µg due volte al giorno, rispetto a placebo e a tiotropio, 18 µg una volta al giorno.

Il miglioramento della broncodilatazione con acclidinio è stato in genere sovrapponibile a quello ottenuto con tiotropio^{6,7}.

Non ci sono dati da studi di fase 3 sulla riduzione di outcome orientati al paziente, quali ricoveri o riacutizzazioni, con acclidinio bromuro 400 µg due volte al giorno.

Sicurezza:

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati osservati nello studio ATTAIN⁵, il più lungo (sei mesi) e con la popolazione più numerosa (828 pazienti), solo per la dose di 400 µg di acclidinio bromuro due volte al giorno (la sola posologia autorizzata).

Gli eventi avversi più frequenti sono stati: riacutizzazione della BPCO (14,1% acclidinio vs 20,5% placebo), cefalee (12,3 % vs 8,1 %) e rinofaringite (11,2 % vs 8,4 %). Altri eventi avversi, riportati in meno del 5% dei pazienti, sono rinite (3,3% vs 2,6%) e diarrea (3% verso 1,1%).

Gli eventi avversi considerati correlati al

trattamento sono stati poco numerosi: cefalea (1,1%), riacutizzazioni (0,6%). Bassa è apparsa l'incidenza di eventi avversi anticolinergici: secchezza delle fauci (0,4% con acclidinio bromuro e placebo), palpitazioni (0,4% vs 0%), infezioni delle vie urinarie (0,7% in entrambi i gruppi) e cistite (0,4% vs 0%). Gli eventi avversi gravi più frequentemente riportati sono stati: riacutizzazione della BPCO (0,7% acclidinio vs 3,7% placebo), cefalea (0,7% vs 1,1%), nasofaringite (0,7% vs 0,4%) e mal di schiena (0,7% vs 1,1%). I tre decessi riportati durante lo studio (uno in ogni gruppo di trattamento: acclidinio 200 e 400 µg, placebo) non sono stati correlati al trattamento.

Negli studi condotti, gli eventi avversi cardiaci (legati agli effetti anticolinergici di acclidinio bromuro) sono risultati poco frequenti. Tuttavia, il farmaco deve essere usato con cautela in pazienti con un infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina instabile, aritmia di nuova diagnosi nei 3 mesi precedenti o ricovero nei 12 mesi precedenti a causa di insufficienza cardiaca di classe funzionale III e IV in base alla "New York Heart Association". Pazienti di questo tipo sono stati esclusi dagli studi clinici e il meccanismo di azione anticolinergico potrebbe influire su queste condizioni¹.

A causa della sua attività anticolinergica, il bromuro di acclidinio va usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica o ostruzione del collo vescicale o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile). Aclidinio bromuro non deve essere usato nell'asma¹.

Prezzo:

Aclidinio bromuro alla dose di 400 µg/12 ore costa : 45,9 €/mese.

Tiotropio bromuro alla dose di 22,5 mcg/die costa: 50,7 €/mese.

Visto dagli altri:

NICE: I dati di efficacia di acclidinio sulle riacutizzazioni da BPCO sono limitati.

Sono necessari studi a lungo termine di confronto con comparator attivi per poter definire il ruolo in terapia del farmaco.

<http://publications.nice.org.uk/esnm8-chronic-obstructive-pulmonary-disease-aclidinium-bromide-esnm8/product-overview>.

Scottish Medicine Consortium: l'uso di acclidinio è stato accettato nel HHS scozzese. (vedi link che porta a doc pdf "Detailed advice")

http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/810_12_aclidinium_bromide_Eklira_Genuair/acclidinium_bromide_Eklira_Genuair

Riferimenti Bibliografici

1. Acclidinio - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. In: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120720123639/anx_123639_it.pdf (Accesso Giugno 2013).
2. Zanardi E, Dal Negro R, Rossi A. Percorso diagnostico-terapeutico per la BPCO. DsF 2012; 2:60-65
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2009 update in <http://www.goldcopd.com> (Accesso Giugno 2013).
4. Kerwin EM et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD 2012; 9:90-101.
5. Jones PW et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. Eur Respir J 2012; 40:830-6.
6. The Medical Letter 2013, XLII, 4: 15-16.
7. Fuhr R et al. Efficacy of acclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest. 2012; 141:745-52.
8. Acclidinium bromide for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). On the Horizon Future Medicines. National Prescribing Centre Provided by NICE. UKMi. 2011 : 4; 1-5
9. Acclidinium for COPD? DTB 2013;51:45-8.

Glossario:

Baseline Dyspnoea Index (BDI): permette di valutare la gravità della dispnea all'inizio dello studio

Transitional Dyspnoea Index (TDI): è un sistema che permette di valutare le variazioni della dispnea rispetto allo stato iniziale. Con il Baseline Dispnea Index (BDI) valuta:

- l'handicap legato alla dispnea (riduzione funzionale), che determina l'impatto della dispnea sulla capacità di realizzare determinate attività;
- il tipo di compiti che portano alla dispnea,
- l'importanza dello sforzo: il livello di sforzo richiesto per causare dispnea.

Una differenza di almeno una unità è considerata la minima differenza clinicamente significativa.

Responder sono i soggetti con una variazione TDI ≥ 1 unità; quelli con una variazione inferiore sono considerati non-responder.

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): è un questionario sulla qualità di vita in caso di limitazione cronica delle vie respiratorie. E' composto da numerosi quesiti suddivisi in tre categorie, che riguardano i sintomi respiratori (tra cui la loro frequenza e gravità), il grado di disabilità o limitazione delle attività quotidiane (causa o conseguenza della dispnea) e l'impatto psicosociale della malattia. Ad ogni categoria è assegnato un punteggio da 0 a 100, e la somma globale porta ad uno score totale, anch'esso compreso tra 0 e 100 (un punteggio 0 significa nessuna limitazione della qualità della vita).

Un miglioramento ≥ 4 punti è considerato clinicamente rilevante

Capacità vitale (CV) E' il volume totale di aria espulsa in una espirazione lenta e massimale, partendo da una inspirazione completa.

Capacità vitale forzata (CVF) E' il volume totale di aria espulsa in una espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa.

Volume espiratorio massimo nel 1° secondo (VEMS o FEV1). E' il volume di aria espirata nel primo secondo di una espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa.

LAMA Antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione

LABA Beta agonisti a lunga durata d'azione

AFLIBERCEPT

Sostanze contro le malattie vascolari oculari
– sostanze antineovascolarizzazione -

S01LA05

Eylea® BAYER PHARMA AG

Intravitreale 1 fl 40 mg/mL 1 mL (40 mg) –
Prezzo ex-factory € 900,00.

Classe C(nn)** – uso ospedaliero.

Tipo di ricetta: OSP

***Classe C (non negoziata). L'AIC è stata rilasciata da AIFA ai sensi dell'art 12, comma 5, L. 08/11/12 n.189, con immediata inclusione in classe C, prima dell'eventuale valutazione ai fini della rimborsabilità (GU n. 75 del 29/03/2013).*

Procedura di registrazione: centralizzata europea (novembre 2012)

Indicazione del nuovo principio attivo:

EYLEA è indicato per il trattamento negli adulti della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età.

Il nostro giudizio:

Aflibercept rappresenta una alternativa a ranibizumab, rispetto al quale ne è stata dimostrata la non-inferiorità nel primo anno di trattamento. Gli studi registrativi non erano disegnati per definire l'efficacia oltre le 52 settimane, per cui, ad oggi, non esistono prove dell'efficacia del farmaco oltre il primo anno di terapia. A tal proposito, EMA sottolinea la necessità di effettuare uno studio post-marketing al fine di definire l'efficacia a lungo termine del nuovo farmaco.

Punti chiave:

- La terapia standard della degenerazione maculare essudativa correlata all'età (wet-AMD) è rappresentata dall'anticorpo monoclonale anti-VEGF ranibizumab.
- Aflibercept è un nuovo agente anti-VEGF che ha dimostrato di essere non-inferiore (margine di non inferiorità del 10%) a ranibizumab nel mantenimento della visione (endpoint primario) dopo 52 settimane di trattamento in pazienti con wet-AMD in due studi registrativi, VIEW-1 e VIEW-2. Solo nello studio VIEW-1, al regime posologico di 2 mg/mese per un anno, è stata dimostrata la superiorità di aflibercept nel migliorare l'acuità visiva dei pazienti.
- I principali eventi oculari causa di interruzione del trattamento sono stati: emorragie retiniche, ridotta acuità visiva e distacco retinico.
- I principali eventi sistemici causa di interruzione del trattamento sono stati di natura cardiovascolare. In particolare EMA ha identificato gli eventi tromboembolici arteriosi come potenziale rischio del trattamento a base di aflibercept.

Background:

La degenerazione maculare essudativa correlata all'età (wet-AMD) coinvolge la macula, porzione centrale della retina contenente la fovea, preposta alla visione nitida, ed è la principale causa di cecità tra gli anziani. Questa degenerazione è dovuta alla formazione di vasi sanguigni al di sotto della retina. Tale fenomeno, noto come neovascolarizzazione coroidale (CNV), causa accumulo

di essudato ed emorragie a livello sub-retinico, con conseguente riduzione progressiva della vista centrale, fino alla cecità improvvisa¹. La wet-AMD colpisce circa il 4-8% dei soggetti oltre i 70 anni².

Nei pazienti che sviluppano la patologia in un occhio, il rischio cumulativo di sviluppo della stessa patologia nell'altro varia dal 4 al 12%¹.

I trattamenti autorizzati per il trattamento di wet-AMD hanno attività antiangiogenica e sono: **(i)** ranibizumab (terapia standard), anticorpo monoclonale anti-VEGF³; **(ii)** pegaptanib, un oligonucleotide anti-VEGF⁴. Bevacizumab è stato usato frequentemente per questa indicazione benché il suo utilizzo sia off-label.

Aflibercept è un nuovo trattamento antiangiogenico autorizzato da EMA nel novembre 2012 e commercializzato in Italia a seguito del rilascio dell'AIC da parte di AIFA ai sensi dell'art 12, comma 5, L. 08/11/12 n.189 (GU n. 75 del 29/03/2013). Aflibercept è pertanto disponibile in classe C (non negoziata) e non è, ad oggi, rimborsabile dal Sistema sanitario Nazionale. Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana. Aflibercept agisce come falso recettore solubile del VEGF, entrando in competizione, pertanto, con i recettori endogeni per il VEGF ed evitandone l'attivazione⁵.

Posologia. La dose raccomandata di aflibercept è 2 mg per iniezione, equivalenti a 50 microlitri. Il trattamento inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. Dopo i primi 12 mesi di trattamento, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi e anatomici⁵.

Efficacia:

L'efficacia di aflibercept è stata investigata in due studi di fase III di non-inferiorità⁶, VIEW-1⁷ e VIEW-2⁸, condotti in doppio cieco in complessivamente 2.457 pazienti, mediamente ultrasettantenni, e affetti da CNV subfoveale secondaria a wet-AMD non precedentemente trattata. All'inclusione, i pazienti dovevano avere acuità visiva definita da un punteggio compreso tra 73 e 25 sulla carta ETDRS^a (valore medio basale compreso tra 52 e 56).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni intraoculari a base di aflibercept 2 mg ogni 4 settimane (q4w) o 0.5 mg q4w o 2 mg ogni 8 settimane (q8w), o a base di ranibizumab 0.5 mg q4w. Il protocollo degli studi prevedeva una durata di trattamento di 52 settimane, dopo le quali la terapia poteva continuare ad una frequenza di iniezione adattata alle esigenze del paziente (intervallo massimo consentito tra due iniezioni pari a 12 settimane). L'endpoint primario di entrambi gli studi era la percentuale di pazienti (analisi *per-protocol*^b) che ha mantenuto la vista, (perdita di non più di 15 lettere -3 linee- sulla scala ETDRS^a rispetto al basale) dopo 52 settimane di trattamento, con un margine di non-inferiorità pari a 10%^{6-8,9}.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, aflibercept, ad ogni regime di dosaggio, è risultato non-inferiore a ranibizumab nella popolazione *per-protocol* per quel che concerne l'endpoint primario (Tabella 1) e i risultati sono stati confermati nella *full analysis set*^c.

Solo nello studio VIEW-1 e al solo regime di dosaggio di 2 mg q4w, aflibercept è risultato anche superiore a ranibizumab nell'indurre un miglioramento dell'acuità visiva (endpoint secondario), misurato come miglior acuità visiva corretta (BCVA) rispetto al valore basale (Tabella 1)^{6,9}.

Il 90% dei pazienti di entrambi gli studi hanno continuato il trattamento anche durante il secondo anno e i risultati di efficacia dopo complessivi due anni di terapia, completati da oltre l'80% dei pazienti, hanno confermato quanto verificato dopo le prime 52 settimane⁹.

(a) La carta ETDRS è la tavola standard per la misura dell'acuità visiva dei pazienti, che considera l'angolo di risoluzione minimo (ARM), in forma logaritmica (logARM), a cui il paziente riesce a leggere le lettere dell'alfabeto (a un minore logARM corrisponde una migliore acuità visiva, cioè sono lette lettere sempre più piccole). La carta ETDRS si compone di 14 righe contenenti, ciascuna, 5 lettere della stessa dimensione (la dimensione, e quindi il logARM, decresce da una riga a quella successiva). In base al numero di lettere che il paziente riesce a leggere, viene definito un punteggio che è direttamente correlato all'acuità visiva del paziente. Un punteggio di 85 corrisponde ad acuità visiva pari a 10/10 e a logARM 0.0. Punteggi inferiori corrispondono a ridotta acuità visiva e maggiore logARM.

(b) Ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno 9 iniezioni e hanno subito 9 visite nel primo anno.

(c) Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e almeno una visita oltre a quella iniziale

Tabella 1. Principali risultati di efficacia degli studi di fase III VIEW-1 e VIEW-2.

	VIEW 1				VIEW 2			
	R	A2q4w	A0,5q4w	A2q8w	R	A2q4w	A0,5q4w	A2q8w
Mantenimento della	94,4	95,1	95,9	95,1	94,42	95,62	96,27	95,56
Differenza R-A**	-	-0,7 (-4,4; 3,1)	-1,5 (-5,1; 2,1)	-0,7 (-4,5; 3,1)	-	-1,20 (-4,86; 2,46)	-1,84 (-5,40; 1,71)	-1,13 (-4,81; 2,55)
Variazione media della BCVA dal valore basale (punteggio ETDRS***)	8,1	10,9	6,9	7,9	9,4	7,6	9,7	8,9

*Analisi per protocollo; **Valori negativi indicano maggior efficacia di A. ***Punteggi crescenti sulla scala ETDRS indicano migliore acuità visiva (un punteggio pari a 85 corrisponde a acuità visiva pari a 10/10). Valore medio basale tra 52 e 56. $S_p=0,0054$. **A**: aflibercept; **A2**: aflibercept 2 mg; **A0,5**: aflibercept 0,5 mg; **BCVA**: best-corrected visual acuity (miglior acuità visiva corretta); **pz**: pazienti **q4w**: every 4 weeks; **q8w**: every 8 weeks; **R**: ranibizumab.

Sicurezza:

Dall'analisi combinata degli studi VIEW-1 e VIEW-2, è risultato che la frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (TEAE) è stata pari a 90,7% per aflibercept (tutte le posologie) vs 90,4% per ranibizumab, mentre quella di TEAE seri è stata pari a 16,2% vs 17,3%⁹.

La frequenza di TEAE oculari è stata pari a 69,2% vs 72,8% nell'occhio trattato e pari a 43,6% vs 46,1% nell'altro occhio⁹.

Circa il 20% di aflibercept raggiunge il circolo sistemico, per cui l'insorgenza di eventi sistemici non viene esclusa. Tra questi rientrano anche eventi cardiovascolari tra cui (i) eventi tromboembolici arteriosi, segnalati come potenziale rischio del trattamento, (frequenza cumulativa pari a 3,2% per aflibercept vs 1,8% per ranibizumab) e (ii) ipertensione, riportata con una frequenza complessiva pari a 6,5% vs 7,9%⁹.

In Tabella 2 sono riportati i TEAE oculari verificatesi in almeno il 5% dei pazienti trattati con aflibercept (tutti i dosaggi) o con ranibizumab⁹.

	Ranibizumab	Aflibercept
Emorragia della congiuntiva	28,1	24,7
Dolore	8,9	8,7
Degenerazione maculare	6,6	6,7
Emorragia retinica	8,1	7,3
Acuità visiva ridotta	6,7	8,8
Distacco del vitreo	5,5	6,0
Opacizzazione del vitreo	7,4	5,9
Aumento della pressione intraoculare	6,9	5,2

I principali eventi oculari causa di interruzione del trattamento sono stati: emorragie retiniche; ridotta acuità visiva; distacco retinico⁹.

I principali eventi sistemici causa di interruzione del trattamento sono stati di natura cardiovascolare⁹.

Prezzo:

Un anno di terapia con aflibercept secondo la posologia autorizzata (7 iniezioni/anno) costa €6.300 (prezzo ex-factory)¹⁰.

Un anno di terapia con ranibizumab secondo la posologia autorizzata (1 iniezione/mese per un anno) costa €10.824 (prezzo ex-factory)¹⁰.

Visto dagli altri:

NICE: aflibercept è raccomandato per l'uso come alternativa a ranibizumab

(<http://guidance.nice.org.uk/TA294/PublicInfo/pdf/English>)

Scottish Medicines Consortium: aflibercept è accettato per l'uso:

(http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/857_13_aflibercept_Eylea/aflibercept_Eylea).

Riferimenti Bibliografici

1. Gehrs KM et al. Age-related macular degeneration—emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Annals of Medicine* 2006;38:450-471
2. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=IT&data_id=3259&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Degenerazione-maculare-legata-all-eta&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia\(e\)/%20gruppo%20di%20malattie=Degenerazione-maculare-legata-all-eta&title=Degenerazione-maculare-legata-all-eta&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=IT&data_id=3259&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Degenerazione-maculare-legata-all-eta&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)/%20gruppo%20di%20malattie=Degenerazione-maculare-legata-all-eta&title=Degenerazione-maculare-legata-all-eta&search=Disease_Search_Simple). Accesso del 19/08/2013
3. Ranibizumab (Lucentis). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
4. Pegaptanib (Macugen). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
5. Aflibercept (Eylea). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
6. Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–2548
7. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00509795>. Accesso del 20/08/2013
8. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00637377>. Accesso del 20/08/2013
9. Aflibercept (Eylea). European Public Assessment Report
10. Farmadati. Accesso del 21/08/2013

BELIMUMAB

Immunosoppressore selettivo -

L04AA26.

Benlysta® GLAXOSMITHKLINE

120 mg - polvere per concentrato per sol.per infusione. €146,22* .

400 mg - polvere per concentrato per sol.per infusione € 487,40*

*Prezzo ex-factory (IVA esclusa) da GU.

Classe H- Tipo di ricetta: OSP

Condizioni di rimborsabilità:

Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up.

Registrazione: centralizzata europea (luglio 2011)

Indicazione del nuovo principio attivo:

Benlysta e' indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard.

Il nostro giudizio:

Il farmaco ha dimostrato un'efficacia modesta, misurata su un endpoint complesso e di dubbia rilevanza clinica. Può causare ipersensibilità, anche severa e la tollerabilità a lungo termine non è ancora stata stabilita. Non ci sono dati relativi all'uso del farmaco in pazienti con compromissione renale o del sistema nervoso centrale.

Punti chiave:

- Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1λ umano che lega e inibisce la proteina BLYS impedendo l'attivazione, differenziazione e sopravvivenza a lungo termine dei linfociti B maturi, la secrezione di autoanticorpi e l'attivazione di linfociti T.
- L'efficacia di belimumab è stata valutata in due RCT di fase III della durata di 52 e 76 settimane che hanno comparato due diversi dosaggi del farmaco in aggiunta alla terapia standard rispetto a placebo in un totale 1684 pazienti.
- Dopo 52 settimane la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia era del 10% superiore tra i trattati con il dosaggio superiore di farmaco rispetto al placebo.
- Dei risultati dei due studi è stata pubblicata un'analisi combinata che ha evidenziato come il tasso di risposta fosse maggiore in un sottogruppo di pazienti con malattia ad alto grado di attività (63,2% nei trattati con il dosaggio superiore di belimumab vs 44,3% dei trattati con placebo, $p < 0,0001$).
- Gli eventi avversi che si sono manifestati con maggior frequenza nei gruppi esposti al farmaco nel dosaggio autorizzato sono nausea (14.7%); diarrea (12%); nasofaringite (9.1%); bronchite (8.9); dolore alle estremità (5.9%); e depressione (5.2%).
- Il farmaco può provocare reazioni di infusione, anche severe. Il rischio di cancro e' poco documentato.

Background:

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune con decorso clinico variabile caratterizzato da un decorso cronico di malattia attivo o da fasi alterne di quiescenza interrotta da recidive. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono artralgia, artrite, rash cutanei, sierositi, alterazioni ematologiche, disturbi neurologici e nefropatia. Colpisce prevalentemente le donne, di età compresa tra i 15 e 44 anni¹, ha un'incidenza annuale di 1-10 casi ogni 100.000 abitanti ed una prevalenza di 20-70 casi ogni 100.000 abitanti². La malattia si associa a un aumento della morbosità e della mortalità e a un peggioramento della qualità della vita. La diagnosi viene formulata dopo aver valutato, oltre alla presenza di manifestazioni cliniche, determinazioni di laboratorio. Nei pazienti con LES, infatti, sono stati identificati un certo numero di autoanticorpi, tra cui anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti DNA a doppia (anti dsDNA) o singola elica (anti ssDNA), anti fosfolipidi, antinucleosoma/ribosoma. Questi anticorpi sono indice di malattia infiammatoria e sembrano essere associati a specifici effetti del LES sugli organi³. Il dosaggio del Complemento emolitico CH50, del C3 e del C4 appaiono elementi importanti nella diagnosi e nel monitoraggio del LES. La presenza contemporanea di ANA positivi e bassi livelli di complemento possono preludere ad una ricaduta clinica.

La diagnosi viene effettuata sulla base della presenza di almeno 4 criteri tra gli 11 definiti dall'American College of Rheumatology⁴ (ACR) (**Tabella 1**).

Il trattamento standard generalmente comprende antimalarici (idrossiclorochina) a cui sono spesso aggiunti corticosteroidi e FANS.

Farmaci immunosoppressori o immunomodulatori come azatioprina, leflunomide, metotressato, micofenolato mofetile, ciclofosfamide e ciclosporina sono utilizzati negli stadi più attivi della malattia. Nella malattia severa o refrattaria sono spesso utilizzate terapie di combinazione¹.

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ umano che lega e inibisce la proteina BLYS che, attraverso l'interazione con il recettore BAFF, stimola i linfociti B. Attraverso il legame a BLYS, Belimumab impedisce l'attivazione, differenziazione e sopravvivenza a lungo termine dei linfociti B maturi, la secrezione di autoanticorpi e l'attivazione di linfociti T³.

Il farmaco è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia, nonostante la terapia standard.

Il trattamento con Belimumab deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nella diagnosi e nel trattamento del LES. La somministrazione può causare reazioni di ipersensibilità e reazioni infusionali anche gravi, pertanto i pazienti devono rimanere sotto controllo clinico per alcune ore, a seguito almeno delle 2 prime infusioni, tenendo conto della possibilità di una reazione ad inizio ritardato. Prima dell'infusione di Belimumab, può essere somministrato un pre-trattamento che include un antistaminico, con o senza un antipiretico.

Posologia: La dose raccomandata è di 10 mg/kg di Belimumab ai Giorni 0, 14 e 28, ed in seguito ad intervalli di 4 settimane. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con Belimumab in caso di assenza di miglioramento nel controllo della malattia dopo 6 mesi di trattamento⁵.

Tabella 1

Criteri per la diagnosi di LES (ACR 1997) ³	
Criterio	Definizione
Rash malare	Eritema fisso, piano o rilevato sulle superfici malari.
Lupus discoide	Placche eritematose demarcate, con atrofia, teleangiectasie e desquamazione.
Fotosensibilità	Comparsa di manifestazioni eritematose, dopo esposizione ai raggi solari.
Ulcere Orali	Ulcere orali e nasofaringee.
Artrite	Artrite non erosiva coinvolgente 2 o più articolazioni periferiche, caratterizzata da tumefazione, rigidità e versamento articolare
Pleuriti/pericarditi	Pleurite <i>oppure</i> Pericardite:
Disordini Renali	Proteinuria persistente <i>oppure</i> Cilindri cellulari;
Disordini neurologici	Crisi convulsive <i>oppure</i> psicosi
Disordini Ematologici	Anemia emolitica con reticolocitosi, <i>oppure</i> : Leucopenia <i>oppure</i> Linfopenia <i>oppure</i> Trombocitopenia
Disordini Immunologici	a. Anticorpi anti-DNA <i>oppure</i> : b. Anticorpi contro l'antigene nucleare Sm; <i>oppure</i> : c. Anticorpi anti-fosfolipidi.
Anticorpi Anti-nucleo (ANA)	Titolo elevato di ANA all'immunofluorescenza oppure ad un equivalente saggio in assenza di farmaci capaci di indurre ANA

Efficacia:

L'efficacia di Belimumab è stata valutata in due studi di fase 3 in doppio cieco, controllati con placebo: gli studi BLISS-52⁶ e BLISS-76⁷ della durata di 52 e 76 settimane rispettivamente.

Gli studi, caratterizzati da un disegno simile, hanno confrontato belimumab con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti adulti con diagnosi di LES (secondo i criteri dell'ACR), malattia attiva^a e con risultati positivi allo screening del test anticorpo anti-nucleo (ANA). I pazienti dovevano essere in trattamento stabile da almeno 30 giorni con: corticosteroidi, anti-malarici, FANS o altri immunosoppressivi da soli o in associazione. Dagli studi venivano esclusi pazienti con nefrite lupica attiva e con lupus attivo grave del sistema nervoso centrale. I pazienti sono stati stratificati per gravità di malattia, razza e livello di proteinuria allo screening.

Per entrambi gli studi l'endpoint primario era rappresentato dal tasso di risposta alla settimana 52 di trattamento misurato attraverso l'Indice di Risposta Individuale al LES (SRI). Tale endpoint si basa sugli indici di attività SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA e richiede che tutti i tre criteri siano soddisfatti^b. Agli studi ha fatto seguito un'analisi combinata dei risultati⁸.

Nel BLISS-52⁶ sono stati randomizzati e trattati 865 pazienti presso 90 centri clinici in 13 paesi, principalmente in Asia, Sud America ed in Europa dell'Est. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere belimumab 1 mg/kg (n=289), belimumab 10 mg/kg (n=290) oppure placebo (n=288) come infusione endovenosa della durata di 1 ora al giorno 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 giorni per un totale di 52 settimane di trattamento.

Nello studio BLISS-76⁷ sono stati randomizzati e trattati 819 pazienti in 136 siti clinici in 19 paesi, principalmente in Nord America ed Europa. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere belimumab 1 mg/kg (n=271), belimumab 10 mg/kg (n=273) oppure placebo (n=275) come infusione endovenosa della durata di 1 ora al giorno 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 giorni per un totale di 76 settimane di trattamento.

Negli studi sono stati inclusi prevalentemente donne (94%) di età media 38 anni, con LES da almeno 6 anni e attività di malattia elevata (punteggio SELENA-SLEDAI > 10 pari al 52% della popolazione).

L'endpoint primario (risposta al trattamento alla settimana 52 secondo il criterio composito SRI) è stato raggiunto nei trattati con belimumab 10 mg/kg con frequenza superiore rispetto ai trattati con placebo in entrambi gli studi (BLISS-52 57,6% vs 43,6%, p=0,0006; BLISS-76 43,2% vs 33,8%, p=0,0207)^{6,7}. L'endpoint non è stato raggiunto in maniera significativa nei pazienti trattati con belimumab 1 mg/kg nello studio BLISS-76, motivo per cui il dosaggio autorizzato è solo 10 mg/kg.

Nello studio BLISS 76 i pazienti continuavano il trattamento con belimumab o placebo fino alla settimana 76: la proporzione di pazienti responders, alla fine del trattamento non era più statisticamente differente tra trattati con farmaco e con placebo (38,5% vs 32,4% p=0,13)⁷.

Nell'analisi combinata⁸, belimumab 10 mg/kg si è dimostrato più efficace rispetto al placebo (50,6% vs 38,8%, p=0,001) nel raggiungere l'endpoint primario.

L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato una tendenza ad un tasso di risposta superiore

nei soggetti con malattia più attiva al basale (alto uso di steroidi al basale; bassi livelli di C3 e/o C4 e anti-dsDNA >30UI/ml).

In particolare in alcuni sottogruppi ad alta attività (es: SELENA-SLEDAI >10; anti-dsDNA positivo e basso C3/C4; C3/C4 basso e uso di steroidi)⁸ che ha portato poi all'approvazione da parte dell'EMA di una indicazione che indirizza l'uso di belimumab ai pazienti con alto grado di malattia ed in particolare al sottogruppo di pazienti individuato dai biomarker comunemente usati nella pratica clinica (anti-dsDNA positivi e basso complemento C3 o C4)⁴. Per questo sottogruppo di pazienti è stato dimostrato che la differenza in termini di SRI tra belimumab 10 mg/kg e placebo (19,8%) è quasi doppia rispetto alla differenza osservata per la popolazione complessiva dello studio (11,8%) e che un effetto significativo sull'SRI si manteneva anche alla settimana 76. Inoltre la risposta in termini di SRI è risultata anche più netta nei pazienti con punteggio SELENA-SLEDAI >10 (placebo 44,3%, belimumab 1 mg/kg 58%, belimumab 10 mg/kg 63,2%, p < 0,001 per entrambi i trattamenti)¹.

a. La malattia veniva misurata con la scala SELENA/SLEDAI che è una lista di 24 items, 16 dei quali clinici (convulsioni, psicosi, alterazioni del visus, problemi neurologici...) e i rimanenti relativi a risultati di laboratorio. La malattia veniva definita attiva se il punteggio SELENA-SLEDAI ≥ 6.

b. SRI è un indice di risposta individuale, composto da tre indici (SELENA-SLEDAI, BILAG e PGA), sviluppato su indicazione dell'FDA, è stato adottato come endpoint negli studi clinici registrativi. Il punteggio SELENA-SLEDAI misura l'attività complessiva della malattia, l'indice BILAG misura il peggioramento negli apparati già colpiti (BILAG A) o il nuovo coinvolgimento di ulteriori apparati (BILAG B), PGA valuta che il miglioramento dell'attività della malattia non sia accompagnato da un peggioramento nelle condizioni generali del paziente:

Per definire un paziente "responder" sono necessari: una riduzione ≥ 4 del punteggio SELENA-SLEDAI; nessun nuovo BILAG A o non più di 1 nuovo BILAG B ed un aumento del PGA < 0,3.

Sicurezza:

Le informazioni sulla sicurezza del farmaco si ricavano dai due studi registrativi e da un RCT di fase II (studio LBSL02) per un totale di 2.133 pazienti trattati con il farmaco.

Gli eventi avversi si sono manifestati nel 92% dei pazienti, l'incidenza di reazioni avverse gravi è omogeneamente distribuita tra i bracci (17% nel braccio trattato con 10 mg/kg, 19% nel braccio 1 mg/kg, e 16% nel gruppo placebo), il 70% delle quali non è stata giudicata correlata al trattamento.

Circa il 7% dei pazienti di ciascun braccio ha sospeso il trattamento a causa di una reazione avversa grave. Sono stati riportati 14 decessi, 3 nel gruppo placebo, 5 nel gruppo trattato con 1mg/kg, 6 nel gruppo trattato con 10 mg/kg (3 dovuti ad arresto cardiaco, 3 dovuti ad infezioni, 2 dovute ad arresto respiratorio, 2 a suicidio, 1 a stroke ischemico, 1 per carcinoma ovarico, 2 per cause non note).

Gli eventi avversi che si sono manifestati con maggior frequenza nei gruppi esposti al farmaco rispetto a placebo sono nausea (14.7% nei trattati con 10 mg/kg e 13.1% nei trattati con 1 mg/kg rispetto al 12.1% nel gruppo placebo); diarrea (12% in entrambi i gruppi trattati con belimumab rispetto al 9.2% nel gruppo placebo); nasofaringite (9.1% nei trattati con 10 mg/kg e 8.5% nei trattati con 1 mg/kg rispetto a 7.1% nei trattati con placebo); bronchite (8.9% e 6.4% nei trattati con 10 e 1 mg/kg rispettivamente rispetto a 5.2% nei trattati con placebo); dolore alle estremità (5.9% e 5.2% rispetto a 4.0%); e depressione (5.2% e 6.1% rispetto a 3.7%). Altri eventi più comunemente riportati nei pazienti trattati con 10 mg/kg belimumab rispetto a placebo includevano

leucopenia, piressia, cistite, gastroenterite virale, emicrania e insonnia¹. La maggior parte delle reazioni avverse (85%) che si sono manifestate erano di grado lieve o moderato.

La maggior parte delle reazioni sono state riportate durante le prime infusioni. Negli RCT, l'incidenza globale di infezioni era pari al 67% nel gruppo placebo, 71% nel gruppo trattato con 1 mg/kg, e 70% nel gruppo trattato con 10 mg/kg. Le infezioni più frequenti erano quelle dell'alto tratto respiratorio, urinarie, nasofaringiti, sinusiti e bronchiti. L'incidenza era comparabile tra i tre bracci (tra il 3 ed il 5%) con l'eccezione delle infezioni dell'alto tratto respiratorio ed urinarie riportate più comunemente nel gruppo trattato con belimumab 10 mg/kg (**Tabella 2**).

Durante gli studi sono stati registrati 8 casi di neoplasie (2 nel gruppo placebo e 3 in ciascun braccio trattato con belimumab), tuttavia la durata degli studi non permette di trarre conclusioni sul possibile rischio di cancerogenesi, per cui il Risk Management Plan del farmaco prevede uno studio post marketing randomizzato della durata di 5 anni.

Disordini neuropsichiatrici (depressione, ansia e insonnia) sono stati riportati nel 15% dei trattati con farmaco rispetto al 12% dei controlli¹.

Aritmie cardiache sono state riportate nei trattati con belimumab (3.6% nel gruppo trattato con 1 mg/kg e 4.6% nel gruppo trattato con 10 mg/kg rispetto al 3.0% dei pazienti trattati con placebo).

Rispetto all'uso in gravidanza del farmaco, la scheda tecnica lo sconsiglia a meno che il farmaco non sia necessario⁶. I dati disponibili non sono sufficienti per definire il profilo di rischio in gravidanza, nel RMP viene previsto un registro per raccogliere informazioni sugli esiti delle gravidanze occorse durante il trattamento con il farmaco¹.

Tabella 2. Eventi avversi comuni (>10%) rilevati negli studi BLISS - 52, BLISS - 76 e LBSL02.

Evento avverso	Placebo N=675	1 mg/kg N=673	10 mg/kg N=674
Mal di testa	140 (20.7%)	138 (20.5%)	142 (21.1%)
Infezione dell'alto tratto respiratorio	130 (19.3%)	128 (19.0%)	118 (17.5%)
Artralgia	112 (16.6%)	100 (14.9%)	109 (16.2%)
Nausea	82 (12.1%)	88 (13.1%)	99 (14.7%)
Infezione urinaria	82 (12.1%)	92 (13.7%)	87 (12.9%)
Diarrea	62 (9.2%)	81 (12.0%)	80 (11.9%)
Affaticamento	70 (10.4%)	71 (10.5%)	66 (9.8%)
Piressia	52 (7.7%)	52 (7.7%)	65 (9.6%)

Prezzo:

Belimumab nel trattamento del LES deve essere somministrato in aggiunta alle terapia standard.

Il farmaco secondo la scheda tecnica ha un numero di somministrazioni per il primo anno compreso tra 14 e 15; negli anni successivi, le somministrazioni saranno invece pari a 13 l'anno. Il costo della terapia annuale di un paziente con peso medio di 65 kg, è pari a € 11.161 - € 11.990 durante il primo anno di terapia e negli anni successivi di € 10.381.

Visto dagli altri:

La Revue Prescrire Aprile 2013; 33(354): 258: non apporta niente di nuovo. Il beneficio appare moderato a fronte di rischi di ipersensibilità e di infezioni. Belimumab complica il trattamento e dovrebbe essere evitato.

Scottish Medicine Consortium (SMC): esprime un parere negativo all'introduzione di Belimumab dato che il costo elevato del trattamento non è giustificato dal beneficio clinico. <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

National Health Institute Clinical Excellence (NICE): non si è espresso in maniera definitiva, la valutazione provvisoria non raccomanda l'uso del farmaco. <http://guidance.nice.org.uk/> (accesso del 22/08/2013)

Haute Autorité de Santé (HAS France): data la modesta efficacia il valore terapeutico del farmaco appare minore. <http://www.has-sante.fr/>

Riferimenti Bibliografici

1. Benlysta EMA, European Public Assessment Report.
2. Pons-Estel et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39:257-268.
3. EG Boyce et al. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *ClinTher* 2012; 34:1006-22.
4. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
5. Benlysta, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
6. Navarra SV et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377:721-31
7. Furie R et al BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011. 63:3918-30
8. RF Van Vollenhoven et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1343-1349.

GLICOPIRRONIO BROMURO

Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie aeree - Anticolinergici-
R03BB05

Seebri Breezhaler® - Novartis

Polvere per somministrazioni da 55 µg, in 30 capsule rigide: €48,26

Classe A- Tipo di ricetta: RR (medicinale soggetto a prescrizione medica).

Registrazione: centralizzata europea (settembre 2012).

Indicazione:

Trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Il nostro giudizio:

Glicopirronio bromuro non apporta nulla di nuovo rispetto a tiotropio, di cui molto di più si conosce il profilo di efficacia e di sicurezza. Il costo/ terapia giornaliero di glicopirronio è simile a quello di tiotropio, che tra qualche mese perderà il brevetto.

Punti chiave:

- Nella PBCO non è stata definita una variazione minima clinicamente importante del FEV1, anche se sono suggeriti, quali valori di riferimento, miglioramenti di 100 – 140 ml. Gli studi GLOW 1 e 2, con inalazioni 44 µg una volta al giorno, evidenziano modificazioni della FEV1 di riferimento rispettivamente di 91-134 ml rispetto al placebo.
- La dimostrazione di efficacia e sicurezza di glicopirronio bromuro è relativamente debole. Negli studi clinici condotti con glicopirronio non erano previsti periodi di follow-up di lungo termine, per cui le informazioni su tali parametri si limitano a 52 settimane⁷.
- I dati degli studi pubblicati si limitano a portare prove di efficacia, a breve termine, su criteri in prevalenza spirometrici. Outcome orientati al paziente, quali la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO, sono stati valutati come end point secondari nello studio GLOW 2 rispetto a tiotropio alle 52 settimane, risultando in una diminuzione delle riacutizzazioni da entità moderate e gravi (necessitanti di ospedalizzazione) simile tra i due farmaci. Non sono al momento disponibili dati sulla sicurezza del glicopirronio a lungo termine.
- Nel GLOW-2 era stato previsto, oltre a bracci glicopirronio e placebo, un braccio tiotropio, ma lo studio non aveva la potenza sufficiente per poter eseguire un confronto statisticamente attendibile di efficacia tra i due LAMA nella BPCO. Tuttavia, l'analisi ha dimostrato che i risultati erano paragonabili fra pazienti trattati con glicopirronio e quelli del gruppo tiotropio⁵. Non esistono attualmente dati robusti di vantaggi significativi del glicopirronio rispetto al tiotropio in quanto tra i due prodotti non sono stati condotti studi di confronto diretto di potenza adeguata.

- Nella richiesta di registrazione, la società titolare di Seebri® Breezhaler (Novartis) ha fornito dati a supporto dell'impiego di glicopirronio bromuro nella BPCO moderata-grave¹⁰. L'indicazione autorizzata dall'EMA non specifica tuttavia la gravità della malattia¹. Non è chiaro se gli outcome osservati negli studi clinici siano in grado di riflettere adeguatamente l'intera popolazione con BPCO per cui il farmaco ha avuto la registrazione.
- Anche se è stata dimostrata l'efficacia di glicopirronio bromuro in regime di 50 µg una volta al giorno, alcuni dati suggeriscono che una posologia di 25 µg due volte al giorno potrebbe essere più efficace. Il CHMP ha richiesto uno studio clinico post-marketing per caratterizzare ulteriormente la pianificazione ottimale di dosaggio. Questo studio dovrà essere randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, disegnato per confrontare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di glicopirronio bromuro 50 µg una volta al giorno rispetto a 25 µg somministrati due volte al giorno in pazienti con BPCO stabile e ostruzione del flusso d'aria moderata-grave. La durata dello studio sarà di 26 settimane¹¹).
- Il vantaggio di Glyco su TIO è la maggiore rapidità d'azione. Questa caratteristica, che potrebbe essere importante per le persone con sintomi prevalentemente al mattino, non è stata sufficientemente esplorata nel confronto con tiotropio.

Background:

(vedi Aclidinio).
Glicopirronio bromuro è un nuovo farmaco anticolinergico che agisce come antagonista del recettore muscarinico M3 a lunga durata d'azione.

Posologia: Una inalazione di 44 µg di glicopirronio una volta al giorno. Ciascuna dose erogata (la dose rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) contiene 55 µg di glicopirronio bromuro, equivalenti a 44 µg di glicopirronio. Da assumere ogni giorno alla stessa ora. Popolazione anziana: non è necessario aggiustamento della dose. Insufficienza renale: alla dose raccomandata può essere usato in caso di compromissione renale da lieve a moderata; in caso di grave compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, va usato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali.

Compromissione epatica: non sono stati condotti studi nei pazienti con compromissione epatica. Il glicopirronio è eliminato prevalentemente mediante escrezione renale e non si prevede pertanto una maggiore esposizione nei pazienti con compromissione epatica. (scheda tecnica)¹.

Efficacia clinica:

L'efficacia di glicopirronio, 44 µg una volta al giorno, è stata valutata in due studi di fase III (GLOW 1, 2 - GLOW = **GL**ycopirronium bromide in **COPD airW**ays clinical), in doppio cieco, randomizzati e controllati, in fumatori adulti con storia di BPCO moderata a grave^{4,5}.

Un terzo studio di fase III, GLOW 3, ha valutato l'effetto del glicopirronio sulla tolleranza all'esercizio in soggetti con BPCO moderata-grave⁶.

Negli studi GLOW 1 e 2 sono stati arruolati pazienti con FEV1 post-broncodilatatore <80% e ≥30% del normale previsto. In GLOW1 i pazienti sono stati randomizzati a glicopirronio

(44 µg una volta al giorno) o placebo per 26 settimane, mentre in GLOW2 sono stati assegnati alleatoriamente a glicopirronio, tiotropio o placebo per 52 settimane.

Outcome primario in entrambi gli studi era la variazione, alla settimana 12 di trattamento, di FEV1 (trough) basale, definito come media delle misurazioni effettuate 23 ore 15 minuti e 23 ore 45 minuti post-dose.

Principali misure di end point secondari erano la dispnea alla settimana 26 secondo il Transitional Dyspnoea Index (TDI) e la qualità della vita valutata con St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52. In GLOW 1, la variazione di trough FEV1 alla settimana 12 rispetto al basale è risultata significativamente maggiore con glicopirronio rispetto al placebo, con un miglioramento di $108 \pm 14,8$ ml (media dei minimi quadrati \pm errore standard) ($p < 0,001$). La differenza di trattamento è apparsa significativa anche alla fine del giorno 1 e alla settimana 26 (105 ml e 113 ml, rispettivamente, $p < 0,001$ per entrambi i confronti)⁴. Lo studio ha inoltre dimostrato la superiorità clinicamente significativa di glicopirronio per miglioramenti degli end point secondari⁴.

In GLOW2 il glicopirronio è stato confrontato a placebo e a comparator attivo (tiotropio). Sono stati arruolati in totale 1.066 pazienti, randomizzati in tre gruppi paralleli (2:1:1) così da ricevere, una volta al giorno per inalazione, glicopirronio (44 µg), placebo e tiotropio (18 µg). I risultati sono stati valutati nella popolazione ITT, definita come l'insieme dei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento e per i quali esiste una valutazione della FEV1 al basale e almeno una successiva. Alla settimana 12, FEV1 è risultato statisticamente più elevato nel braccio glicopirronio bromuro rispetto al braccio placebo, con una differenza di 97 ml ($p < 0,001$).

Un simile miglioramento del FEV1 è pure apparso tra tiotropio vs placebo con una differenza 83 ml; $p < 0,001$)^{5,7}.

Per quanto concerne gli end point secondari (19 in totale), nel gruppo glicopirronio sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi della dispnea (indice TDI) e della qualità della vita (SGRQ) alla settimana 26. Tuttavia, le differenze di trattamenti clinicamente importanti per la dispnea (miglioramenti ≥ 1 punto nel punteggio TDI) e la qualità della vita specifico per la patologia (SGRQ riduzione del punteggio totale ≥ 4 punti) non sono state raggiunte da bromuro di glicopirronio versus placebo o tiotropio rispetto placebo^{5,7}. Outcome secondari orientati al paziente, quali la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO da entità moderate e gravi (necessitanti di ospedalizzazione), il tempo alla prima riacutizzazione moderata o grave oppure la percentuale di giorni senza sintomi sono stati valutati. Rispetto a placebo, sia glicopirronio che tiotropio hanno mostrato una diminuzione delle riacutizzazioni alle 52 settimane simile tra di loro e superiore a placebo¹⁰.

In GLOW 3 sono stati confrontati in doppio cieco, rispetto a placebo, gli effetti del glicopirronio sulla tolleranza all'esercizio in 108 pazienti con BPCO da moderata a grave. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati, in un disegno cross-over, così da ricevere glicopirronio, 44 µg al giorno, seguiti da placebo, oppure placebo seguito da glicopirronio, 44 µg al giorno, per 3 settimane, con un periodo di 14 giorni di washout. L'endpoint primario di tolleranza all'esercizio fisico, misurato il giorno 21 mediante test al cicloergometro sottomassimale a carico costante, è risultato significativamente migliorato dal glicopirronio, con una differenza della media dei minimi quadrati di 88,9 secondi (21%)⁶.

Sicurezza:

La sicurezza di glicopirronio bromuro è stata valutata nei tre studi di fase III, GLOW-1, GLOW-2 e GLOW-3⁴⁻⁶. L'incidenza di eventi avversi è risultata, in generale, comparabile in tutti i gruppi di trattamento di ogni studio. Informazioni sulla sicurezza comparativa sono state ottenute dallo studio GLOW-2⁵. In questo studio, gli eventi avversi riportati più di frequente sono stati: peggioramento della BPCO: 36,4% nel braccio glicopirronio contro il 33,7% nel gruppo tiotropio (gruppo placebo: 43,3%); nasofaringite 9% vs 7,9%, (5,6% placebo) e infezione del tratto respiratorio superiore: 10,9% vs 11,2% (12,3% nel braccio placebo)⁵. Nel corso degli studi clinici sono stati pure comunemente osservati eventi indesiderati come tosse, secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali e delle vie urinarie¹. Nello studio GLOW-1 sono stati riportati notevoli variazioni dell'intervallo elettrocardiografico QTcF: 4% dei pazienti trattati con glicopirronio rispetto al 1,1% del gruppo placebo⁴. Nel GLOW-2, tuttavia, la percentuale di pazienti con nuovi eventi o peggioramento dell'intervallo QTcF clinicamente rilevante è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento (4,4% glicopirronio, 5,3% tiotropio e 6% placebo)⁵. Fibrillazione atriale si è verificata più di frequente nel braccio glicopirronio rispetto a placebo⁷. E' stato però osservato che i quattro i casi di fibrillazione atriale apparsi nel braccio glicopirronio erano da considerarsi non correlati al farmaco indagato, essendo tre dei quattro soggetti con patologie cardiovascolari pre-esistenti prima di entrare nello studio. In base ad una analisi delle registrazioni ECG è emerso che la fibrillazione atriale era simile in entrambi i gruppi di trattamento. Informazione in merito compare nel Riassunto

della Caratteristiche del Prodotto¹ ed è stata inclusa come potenziale rischio nel Risk Management Plan⁷.

Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA ha osservato che la frequenza e la natura degli eventi avversi sono da considerarsi in genere tipiche in una popolazione con BPCO moderata-grave. Tuttavia, in considerazione del potenziale rischio di eventi cardiovascolari, il CHMP ha chiesto uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione per monitorare gli outcome cardiovascolari e cerebrovascolari post-marketing⁷.

Prezzo:

Glicopirronio bromuro: 55 mcg/die: 48€/ mese.

Tiotropio bromuro: 22,5 mcg/die: 50,7 €/ mese.

Aclidinio bromuro: 400 µg/12 ore costa: 45,9 €/mese.

Visto dagli altri:**All Walles Medicine Strategy Group:**

L'uso di glicopirronio bromuro è stato accettato nel HHS gallese. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/docopen.cfm?orgid=371&id=209813> :

Scottish medicine Consortium:

L'uso di glicopirronio bromuro è stato accettato nel HHS scozzese. http://www.scottishmedicines.org/files/advice/glycopyrronium_Seebri_Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf

NICE:

Sono necessarie dati più robusti che confrontino in termini di outcome orientati al paziente glicopirronio bromuro con altri trattamenti attivi per la BPCO. I fattori individuali del paziente, il prezzo e il profilo di sicurezza di ciascun trattamento devono essere presi in considerazione.

<http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesnewmedicines/ESNM9.jsp>

Riferimenti Bibliografici

1. Glicopirronio Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto In http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120928123890/anx_123890_it.pdf. (Accesso Giugno 2013).
2. Zanardi E, Dal Negro R, Rossi A. Percorso diagnostico-terapeutico per la BPCO. DsF 2012; 2:60-65.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2009 update in <http://www.goldcopd.com> (Accesso Giugno 2013).
4. D'Urzo A et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with 3. moderate-to-sever COPD: the GLOW1 trial. Respiratory Research 2011; 12: 156.
5. Kerwin E et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and 4. tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52-weeks: The GLOW2 study. Eur Respir J. 2012; 40: 1106-14.
6. Beeh K et al. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 503-13.
7. European Medicines Agency. Assessment Report for Seebri® Breezhaler®. Procedure No.: EMEA/H/C/002430. Ott 2012. Disponibile in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002430/WC500133771.pdf. (Accesso Giugno 2013).
8. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Form B: Detailed appraisal submission. Glycopyrronium bromide (Seebri® Breezhaler®). 2012
9. European Medicines Agency. Seebri_ Breezhaler_ (glycopyrronium bromide): European Medicines Agency assessment report. 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002430/WC500133771.pdf. (Accesso Apr 2013).
10. Buhl R ; Banerji D: Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. International Journal of COPD 2012; 7:729-41.

Linagliptin+Metformina

LINAGLIPTIN + METFORMINA

Associazione di Ipoglicemizzanti orali:

A10BD11

JENTADUETO® Boehringer Ingelheim

56 cpr riv 2,5+1000 mg: €58,81

56 cpr riv 2,5+850 mg: €58,81

Classe A. Tipo di ricetta: RRL: ricetta ripetibile limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (diabetologo).

Condizioni di rimborsabilità: PHT con diagnosi e piano terapeutico informatizzato (PTI) dai centri autorizzati alla prescrizione e Scheda di monitoraggio. In particolare la prescrizione ai fini della rimborsabilità avviene esclusivamente da parte delle strutture diabetologiche delle ASL, sulla base di una scheda di arruolamento del paziente e di uno specifico e strutturato piano terapeutico su template AIFA di 4 mesi; il rinnovo del piano terapeutico è obbligatorio e coincide temporalmente con la compilazione della scheda informatica di follow-up per il monitoraggio da parte delle strutture diabetologiche delle ASL secondo le indicazioni pubblicate sul link dei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.

Registrazione: Centralizzata europea (luglio 2012)

Indicazione:

Trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2:

- Jentaduetto® è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina come monoterapia,

o già trattati con l'associazione di linagliptin e metformina.

- Jentaduetto® è indicato in associazione con una sulfanilurea (cioè terapia di associazione tripla) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina.

Il nostro giudizio:

Nei pazienti diabetici che non raggiungono il controllo glicemico con metformina, l'aggiunta di linagliptin ha una modesta efficacia nel ridurre l'emoglobina glicata senza aumento ponderale. Le incertezze sulla sicurezza a lungo termine della classe degli inibitori del DPP-4, l'assenza di prove sulla riduzione delle complicanze diabetiche e il suo elevato costo rispetto ad altri agenti ipoglicemizzanti quali sulfoniluree ne sconsigliano l'uso come prima scelta nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina.

Background:

In Italia la prevalenza del diabete noto è pari al 4,9% (5% nelle donne e 4,7% negli uomini). La prevalenza aumenta con l'età fino ad un 20% nelle persone di età superiore ai 75 anni¹. Un buon controllo glicemico, con valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) <7% ha dimostrato di ridurre il rischio di complicanze microvascolari e possibilmente macrovascolare se raggiunto dall'inizio della malattia².

Nei pazienti con diabete di tipo II nei quali le modifiche dello stile di vita non sono riuscite a controllare l'iperglicemia, la maggior parte di linee guida coincidono nel raccomandare la monoterapia con metformina³⁻⁸. Qualora l'iperglicemia persista

malgrado la monoterapia, e ciò succede in una gran parte dei pazienti diabetici, si raccomanda di aggiungere un secondo agente ipoglicemizzante selezionato tra le varie classi disponibili, in funzione delle caratteristiche del paziente e dello stesso farmaco³⁻⁶. Tuttavia, varie di queste linee guida raccomandano l'aggiunta di una sulfonilurea per i pazienti in trattamento con metformina quando i valori glicemici non sono più controllati.^{3,7,8}

I DPP-4 associati a metformina hanno dimostrato di essere più efficaci nel diminuire l'HbA1c rispetto la monoterapia con metformina³. Nelle terapie associate, metformina+sitagliptin non ha dimostrato vantaggi in termine di diminuzione di HbA1c rispetto l'associazione metformina+glipizide⁵. Per questo motivo, la terapia con sulfoniluree andrebbe usata nella maggior parte dei pazienti in terapia con metformina che necessitano di un secondo agente ipoglicemizzante^{3,7,8}.

Il vantaggio delle nuove classi analoghi del GLP-1 ed inibitori del DPP-4, rispetto ai classici ipoglicemizzanti molti dei quali inducono un aumento di peso, sembra limitarsi alla riduzione o al non aumento ponderale e ad un minor rischio d'ipoglicemia rispetto alle sulfoniluree o all'insulina⁹. Tuttavia, dopo più di 6 anni della loro commercializzazione, non ci sono evidenze disponibili riguardo l'efficacia degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori del DPP-4 nel diminuire le complicanze micro e macrovascolari del diabete.

Linagliptin è il quarto esponente della classe degli inibitori del DPP-4, dopo sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin ed è il primo di questa classe ad avere una escrezione principalmente per via biliare e intestinale

che non richiederebbe aggiustamento di dose nei pazienti con insufficienza renale. L'associazione non deve essere usata in pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 60 ml/min) a causa della presenza del principio attivo metformina¹⁰.

L'associazione linagliptin+metformina ha un meccanismo di azione complementare per il miglioramento del controllo glicemico. Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasi 4), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretine GLP-1 (peptide-1 simil-glucagone) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Linagliptin si lega molto efficacemente all'enzima DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, contribuendo in questo modo al miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Metformina è una biguanide che agisce diminuendo la gluconeogenesi e aumentando l'utilizzo periferico di glucosio. Agisce solo in presenza di insulina endogena.

Posologia: La dose della terapia ipoglicemizzante con Jentaduetto® deve essere stabilita su base individuale considerando l'attuale regime terapeutico del paziente, l'efficacia e la tollerabilità, e non deve eccedere la dose massima giornaliera raccomandata di 5 mg linagliptin più 2.000 mg di metformina cloridrato (da assumere in due somministrazioni al giorno corrispondenti a 2,5 mg di linagliptin+ 850 mg oppure 1000 mg di metformina).

Efficacia:

In questo articolo sono riportate le evidenze risultanti dagli studi di efficacia dell'associazione linagliptin 2,5mg+metformina. Gli studi di efficacia relativi a linagliptin 5 mg/die, saranno valutati alla commercializzazione del farmaco.

Sono due gli studi registrativi dell'associazione linagliptin 2,5 mg+metformina 1000 mg (oppure 500 mg), uno di fase II in 491 pazienti con diabete; uno di fase III su 791 pazienti, con una estensione a 54 settimane. Entrambi sono RCT in doppio cieco.

Lo studio di fase II ha confrontato linagliptin 2,5 mg bid (L2,5) e 5 mg qd (L5) durante 12 settimane come regime aggiuntivo a metformina in pazienti con diabete di tipo II con insufficiente controllo glicemico. End point dello studio era il cambiamento di Hb1Ac dal baseline alla 12° settimana di trattamento.

Per il braccio L2,5 la differenza di HbA1c è stato di -0,46 e di -0,52 con L5. Rispetto a placebo, entrambi i dosaggi hanno dimostrato una differenza significativa (-0,74 e -0,80 per 2,5 e 5 mg rispettivamente $p < 0,0001$)^{11,12}.

Lo studio di fase III^{11,13} ha testato l'efficacia e la sicurezza di linagliptin in 791 pazienti con diabete di tipo II durante 24 settimane. I pazienti erano relativamente giovani (età media 55,3 anni) con una emoglobina glicata media di 8.7% e solo un terzo era stato diagnosticato diabetico da più di 5 anni. Il 47,5% era naïve al trattamento antidiabetico e la maggioranza aveva una funzione renale normale oppure una insufficienza renale di grado lieve. Lo studio prevedeva un washout di 4 settimane (per i pazienti pretrattati con un ipoglicemizzante) seguito da un periodo di 2 settimane di placebo (fase di run-in).

Tabella 1: studio di fase III

Gruppo trattato	Linagliptin 2,5 + metformina 500 mg bid	Linagliptin 2,5+ metformina 1000 mg bid	Linagliptin 5 mg qd	Metformina 500 mg bid	Metformina 1000 mg bid	Placebo
n. pazienti	137	140	135	141	138	65
variazione media aggiustata dei valori di HbA1c*	-1,22	-1,59	-0,45	-0,64	-1,07	0,13
p vs placebo	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
p vs metformina	<0,0001	<0,0001				
variazione media aggiustata dei valori di glicemia a digiuno*	-33,2	-49,4	-8,6	-15,8	-32,2	10,2
p vs placebo	<0,0001	<0,0001	0,003	<0,0001	<0,0001	

* cambiamenti dal baseline alla 24° settimana.

Successivamente i pazienti erano randomizzati a uno dei 6 bracci dello studio: placebo, linagliptin 5 mg qd, metformina 100-0mg bid, metformina 500 mg bid, linagliptin 2,5 mg + metformina 500mg bid; linagliptin 2,5 mg + metformina 1000 mg bid. I pazienti con valori basali di $HbA1c \geq 11$ sono stati inclusi in un braccio in aperto e trattati con l'associazione L2,5+M1000 bid. End point dello studio era il cambiamento di $Hb1Ac$ dal baseline alla 24° settimana di trattamento. I valori ottenuti sono riportati in **tabella 1**.

Rispetto la sola metformina, l'aggiunta di linagliptin 2,5 mg bid riduce significativamente i valori di $HbA1c$. L'inclusione di una parte consistente di pazienti naïve non è congruente con l'indicazione dell'associazione e porta ad una sovrastima degli effetti del farmaco¹¹.

Tra i pazienti che non hanno richiesto un ipoglicemizzante di salvataggio durante lo studio è stato offerto di proseguire in una estensione a 54 settimane (n=567).

Lo studio non aveva un end point primario di efficacia ma si proponeva unicamente un'analisi descrittiva di efficacia e sicurezza in cui il cambiamento dei valori di $HbA1c$ costituivano un end point secondario.

In sostanza i gruppi a confronto erano costituiti da: pazienti trattati con linagliptin 2,5+metformina 500 mg bid; metformina 1000 mg bid; linagliptin 2,5+metformina 1000 mg bid. I valori di $HbA1c$ rimanevano per i vari gruppi complessivamente stabili ma il tasso di abbandono era molto alto.

Alla 38° settimana più della metà dei paziente aveva abbandonato il trattamento e solo 9 pazienti hanno raggiunto la fine del trattamento¹¹.

L'efficacia di linagliptin 2,5mg + metformina non è stata studiata in associazione a

sulfoniluree. Ciò non è stato ritenuto necessario dall'EMA perché considerato sovrapponibile ai risultati dello studio di linagliptin 5mg con metformina e sulfonilurea¹¹. Il produttore ha ritirato anche la richiesta di commercializzazione dell'associazione L2,5+M500mg.

Sicurezza:

Come per l'efficacia, i dati di sicurezza sono riferiti a quelli prodotti dai tre RCT che hanno valutato l'associazione linagliptin+metformina.

Nello studio di fase II^{11,12} sono stati osservati eventi avversi gravi nel 4% dei trattati con L2,5 bid e nel 2,2% dei pazienti trattati con L5 qd mentre non ci sono stati eventi avversi gravi nel gruppo placebo.

Gli eventi gravi riportati sono di natura diversa addirittura tra i due gruppi trattati con dosaggi diversi di linagliptin.

Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati del 8,5% nel gruppo L2,5, del 1,3% con L5 e del 4,5% con placebo.

Nello studio di fase III^{11,13} a 24 settimane, l'incidenza di eventi avversi gravi è stata più elevata nel gruppo trattato con metformina 1000 mg bid (4,1%) e del 2,1% per le dose di metformina 500 mg bid e linagliptin 5mg qb. Per quanto riguarda gli eventi avversi correlati al farmaco, il valore più elevato corrisponde al gruppo placebo (13,9%), alle associazioni con metformina 500 mg (11,2%) e a linagliptin 5 mg (10,6%).

Tra gli eventi avversi presentati con maggior frequenza con le associazioni: disturbi gastrointestinali (19,6%) con L2,5+M 100-0mg (13,9% col placebo), in particolare la diarrea (7,7% vs 2,8% con placebo); infezioni del tratto urinario 4,9% vs 2,8% con placebo), diminuzione della filtrazione

glomerulare (4,2% vs 5,6% con placebo) e mal di schiena (5,6% vs 2,8% con placebo)¹⁰.

Nello studio a lungo termine^{11,14} si osserva una maggior percentuale di eventi avversi con l'associazione L 2,5+M1000 bid (8,2% vs 4,1% M1000). Tra gli eventi non gravi, diarrea (7% vs 2,3% con M1000); nasofaringite (7% vs 5,3% M1000), infezioni del tratto urinario (5,2% vs 2,3% M1000), diminuzione della filtrazione glomerulare (più del 6% per entrambe le associazioni vs 3,5% con M1000) ed ipoglicemia (6,4% vs 2,3 con M1000).

Per quanto riguarda le pancreatiti osservate finora, risultano al momento 43 segnalazioni di cui 10 nella fase sperimentale¹⁵.

E' attualmente in corso una valutazione da parte dell'EMA e dal FDA sul rischio di pancreatite, cancro al pancreas e tiroide. Gli studi effettuati su linagliptin sono tutti a breve termine e gli effetti sugli eventi cardiovascolari dovranno essere valutati in studi con maggior durata di follow-up. Tuttavia, una metanalisi di 8 RCT di fase III con linagliptin è stata effettuata¹⁶ e ha mostrato una riduzione di eventi CV (0,3%) rispetto ai comparators (placebo e vari farmaci) (1,2%). Bisogna però considerare che si tratta di studi a breve termine (durata massima 1,7 anni), non disegnati specificamente per valutare la sicurezza cardiovascolare di linagliptin e con una popolazione maggioritariamente con diabete non severa. Un studio post-marketing confronterà la sicurezza CV di linagliptin e glimepiride (CAROLINA) con un arruolamento stimato attorno i 6000 pazienti, potrà fornire delle informazioni più accurate. I suoi risultati sono attesi nel 2018¹⁷.

Costo:

Jentaduetto: 63 € mese (30 gg).

Sitagliptin+metformina e vildagliptin+metformina: 66,79 €

L'aggiunta di glipizide 5mg bid a metformina 1000 mg bid ha un costo per 30 gg attorno ai 5 €.

Visto dagli altri:

Non siamo d'accordo.

Meglio restare con gli ipoglicemizzanti conosciuti e scartare le gliptine da sole o associate.

La revue Prescrire 2013; 33: 255.

Riferimenti Bibliografici

1. Il Diabete in Italia. Anni 2000-2011. Statistiche Focus. ISTAT. 24 settembre 2012. <http://www.istat.it/it/archivio/71090> (accesso del 3.7.2013).
2. Imran SA, et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1) : S31-S34.
3. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, 2012. www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf (accesso del 14.08.2013).
4. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
5. Qaseem A et al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156: 218-231.
6. Harper W, et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl 1): S61-S68.
7. Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche n.5. Aprile 2013.
8. Diabetes Management in General Practice. Guidelines for type 2 diabetes. Eighteenth edition 2012/13. Diabetes Australia. www.diabetesaustralia.com.au (accesso del 14.08.2013).
9. Karagiannis T et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e1369 doi: 10.1136/bmj.e1369.
10. JENTADUETO®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
11. JENTADUETO®. EMA assessment report. EMEA/H/C/002279. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002279/WC500130972.pdf (accesso del 3.07.2013).
12. Ross SA et al. Efficacy and safety of linagliptin 2,5mg twice daily versus 5mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1465-74.
13. Haak T et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metabol* 2012; 14: 565-74.
- 14 Clinical trials.gov. Linagliptin. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00915772?term=linagliptin&recr=Completed&rank=12§=X401235#othr>. (accesso del 3.07.2013).
15. Butler PC et al: A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe?. *Diabetes Care* 2013; 36: 2118-25.
16. Johansen OE et al: Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012, 11: 3-10
17. Rosenstock R et al: Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 289-301.

THC+CBD o DELTA-9-THC+CANNABINOLO (Sativex®)

Analgesici-Nabimixols.

N02BG10

Sativex® GW Pharma Ltd (distribuito in Italia da Almirall)

3 flaconi nebulizzatori, con pompa dosatrice, da 10 ml per 90 erogazioni (270 in totale). ogni ml di prodotto contiene 27 mg di THC e 25 mg di CBD.

Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 440,00.

Classe: H. Tipo di ricetta: RNRL -

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialista neurologo. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA¹

Registrazione : Mutuo riconoscimento (UK 2010).

Indicazione:

Alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave, dovuta alla SM, che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali anti-spastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia².

Il nostro giudizio:

I dati disponibili su Sativex® presentano purtroppo notevoli limitazioni, tali da rendere difficile identificare il suo ruolo nella pratica clinica. Sono necessarie nuovi ed ulteriori studi clinici, con un numero maggiore di pazienti e per durate più prolungate, per chiarire maggiormente il profilo beneficio/rischio di Sativex®.

Punti chiave

- In base ai dati degli studi condotti, nel complesso emerge una differenza piuttosto esigua tra il numero di pazienti in cui i sintomi di spasticità appaiono attenuati da Sativex® rispetto a quello dei sottoposti a placebo.
- Nella maggior parte di questi studi, Sativex® è stato utilizzato per periodi relativamente brevi, da 6 settimane a 4 mesi e in nessun di essi è stato incluso un prodotto attivo con cui confrontarne gli effetti.
- In due studi sono state previste dosi che superavano i 12 spruzzi giornalieri, che è la posologia autorizzata.
- Nel primo lavoro di Collin et al.⁵ (6 settimane), il numero dei partecipanti era troppo limitato perchè potesse raggiungere un potere statistico.
- Il disegno del secondo studio di Collin et al.⁶ (15 settimane) era adeguato, così come il numero dei partecipanti, ma non sono emerse differenze significative tra gruppi Sativex® e placebo relativamente al miglioramento dei sintomi di spasticità, né nella percentuale di pazienti rispondenti al trattamento.

- Dalla prima fase del terzo studio condotto, Novotna et al.⁷, è emerso che più della metà dei pazienti con SM non risponde al trattamento con Sativex® e, anche se la seconda fase del disegno può riflettere la pratica clinica, nel senso che i risultati possono essere in essa trasferibili, l'effetto del trattamento potrebbe però essere ipervalutato⁸.
- Il preparato è anche costoso, presentando un prezzo circa 6 volte superiore a quello di altri farmaci utilizzati per il trattamento degli spasmi muscolari della SM.
- I farmaci attualmente impiegati per ridurre/abolire la spasticità della SM si sono dimostrati spesso insufficienti, nonché gravati di significativi eventi avversi, per cui la disponibilità di un nuovo prodotto ha destato grandi attese e speranze di una terapia efficace.

Background:

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica, autoimmune, potenzialmente debilitante, caratterizzata da infiammazione e deterioramento della guaina mielinica e delle fibre nervose sottostanti nel sistema nervoso centrale, in particolare nel midollo spinale, con formazione di placche sclerotiche multiple che riducono o bloccano gli impulsi nervosi che regolano la contrazione e il rilassamento dei muscoli. Ciò provoca, tra gli altri sintomi, spasticità o aumento del tono muscolare, a cui conseguono crampi, spasmi involontari, tremori e tutto ciò che ne consegue (dolore, mobilità ridotta, interferenze con le attività della vita familiare, sociale, lavorativa, disfunzioni sessuali). Gli effetti spesso si manifestano a ondate o a "episodi", con fasi asintomatiche e fasi di malattia attiva. In alcuni pazienti, la SM provoca l'insorgenza permanente di crampi o di paralisi in parti della muscolatura.

Si stima che la spasticità colpisca fino all'85% dei pazienti in determinati momenti della loro malattia. Non esiste attualmente nessuna cura della SM, mentre sono disponibili diversi trattamenti per modificare la sua progressione e trattare gli attacchi acuti (recidive).

Un ulteriore obiettivo del trattamento è di intervenire sui sintomi originati dalla malattia, ricorrendo ad una varietà di interventi. Sativex® è proposto come trattamento ad-on, per migliorare la sintomatologia in pazienti con spasticità moderata-grave. Il trattamento della spasticità è sintomatico ed è finalizzato a ridurre l'elevato tono muscolare. Spesso i metodi più semplici per ridurre la rigidità e il dolore muscolari sono lo stretching e gli esercizi fisici, in grado di aumentare l'estensione dei movimenti, con regolari programmi di ginnastica e di fisioterapia. Attualmente, il trattamento farmacologico prevede l'impiego di baclofene (di scelta), tinazidina, benzodiazepine come clonazepam, gabapentina, dantrolene e la tossina botulinica⁴.

Per ridurre forme gravi di spasticità può rendersi talora necessario intervenire chirurgicamente. I cannabinoidi agiscono attraverso due tipi di recettori, CB1 e CB2. Il THC agisce come parziale agonista su entrambi i recettori, simulando gli effetti degli endocannabinoidi, che possono modulare gli effetti dei neurotrasmettitori (ad esempio, ridurre gli effetti dei neurotrasmettitori eccitatori come quello del glutammato)². Il CBD non è psicoattivo, ma può contribuire a migliorare l'azione del THC riducendone gli effetti collaterali³. THC e CBD sono metabolizzati nel fegato e approssimativamente un terzo di essi e dei loro metaboliti sono escreti con le urine (il resto con le feci).

Da ciò consegue che l'esposizione sistemica e gli effetti di Sativex® dipendono sia dalla funzionalità renale che epatica, e che, nei pazienti con alterate funzionalità, gli effetti del farmaco potrebbero risultare eccessivi o prolungati². Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con insufficienza epatica o renale significativa.

Dopo una singola somministrazione oromucosale di Sativex®, THC e CBD sono assorbiti abbastanza rapidamente e appaiono nel plasma entro 15 minuti². Sativex® contiene circa il 50% v/v di alcool etilico: con ogni erogazione se ne somministrano fino a 40 mg (0,5 g per 12 erogazioni).

Posologia:

Variabile, a seconda dei sintomi e della risposta di ogni singolo paziente. Negli studi clinici la posologia media è stata di 8 somministrazioni al giorno. E' richiesto un periodo di titolazione, che può durare fino a 2 settimane, in cui sono definiti numero e frequenza degli spray da erogare nelle 24 ore. Essi possono variare da paziente a paziente e vanno aumentate gradualmente durante 14 giorni. Il paziente va informato che di solito sono richieste fino a due settimane per individuare la dose ottimale, e che durante tale periodo possono manifestarsi effetti indesiderati, in particolare capogiri di lieve e media intensità. Tali effetti di solito scompaiono dopo pochi giorni; tuttavia, a seconda della loro gravità e intensità, possono essere necessarie la riduzione della dose giornaliera o la sospensione, almeno temporanea, del trattamento. Per ottenere un alleviamento ottimale della spasticità possono essere necessarie diverse dosi giornaliere. La scheda tecnica indica fino ad un massimo di 12 applicazioni spray/die, osservando un intervallo di almeno 15 minuti tra un'applicazione e quella successiva.

La risposta del paziente al farmaco va rivalutata dopo 4 settimane di trattamento. Conviene sospendere l'impiego del farmaco se nel corso del periodo iniziale di titolazione non si osserva un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla spasticità². Negli studi clinici è definito miglioramento, una variazione favorevole di almeno il 20% dei sintomi correlati alla spasticità, rispetto allo stato iniziale, secondo una scala numerica di valutazione (Tabella 1). Il beneficio del trattamento a lungo termine va rivalutato periodicamente.

Tabella 1. Sistemi per la misurazione della spasticità.

Scala numerica di spasticità (Neurologic Rating Scale- NRS)	E' una scala numerica a 11 intervalli, da 0 a 10, in cui 0 corrisponde ad assenza di spasticità (o rigidità) e 10 è il massimo livello immaginabile. Il grado di severità è valutato ed indicato dal paziente.
Scala di Ashworth	Valuta la resistenza opposta alla mobilitazione passiva delle articolazioni. Il punteggio va da 1 a 5, con 1 che corrisponde a nessun aumento del tono e 5 che si riferisce ad arto rigido in flessione ed estensione.
Motricity index	E' un metodo di valutazione dell'attività motoria mediante il quale il paziente è invitato ad eseguire dei movimenti con gli arti superiori, con gli arti inferiori e il tronco. Per ogni movimento eseguito viene assegnato un punteggio dal quale si evince la capacità motoria del paziente.
Barthel Activities of Daily Living	Fornisce un punteggio indicativo delle capacità del soggetto di alimentarsi, vestirsi, gestire l'igiene personale, lavarsi, usare i servizi igienici, spostarsi dalla sedia al letto e viceversa, deambulare in piano, salire e scendere le scale, controllare la defecazione e la minzione.

Efficacia clinica:

In tre studi condotti in doppio cieco, Sativex® è stato confrontato verso placebo in complessivi 767 pazienti con SM e sintomi di spasticità, non responder alla terapia usuale⁵⁻⁷. La durata degli studi è stata di 6-15 settimane. In tali studi il numero medio di spray/die oromucosali riferito dai pazienti è stato di 8-9, anche se, in base alle necessità soggettive, erano permesse dosi massime rispettivamente fino a 12 spray/die⁷, 24 spray/die⁶, 48 spray/die⁵. I pazienti continuavano con la terapia in atto, compreso l'impiego di antispastici.

Nel primo studio di Collin di 6 settimane⁵, i pazienti dovevano presentare SM da almeno tre mesi. La spasticità era valutata utilizzando il punteggio di una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm e quello della scala Ashworth (per essere inclusi, i pazienti dovevano avere un punteggio di ≥ 2 in due gruppi di muscoli⁵). Negli altri due studi, erano arruolabili pazienti con SM da almeno 6 mesi e punteggio NRS di ≥ 4 ^{6,7}. In tutti i trial il trattamento standard della SM doveva essere stabilizzato nel dosaggio da almeno 30 giorni prima dell'arruolamento, e i sintomi di spasticità non controllati dalla terapia in atto. I criteri di esclusione dagli studi erano simili e comprendevano patologie cardiovascolari importanti, disturbi psichiatrici, gravidanza e impiego concomitante di sostanze psicoattive.

Nello studio di Novotna ed al.⁷ è stato utilizzato un disegno a due fasi, cosiddetto "arricchito": in esso i pazienti sono stati prima arruolati in una fase di screening in singolo cieco di 4 settimane, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto Sativex® e solo quanti hanno mostrato una risposta al trattamento ($\geq 20\%$ di miglioramento al punteggio di spasticità in una scala NRS) sono

entrati nella fase successiva.

Outcome primario era rappresentato dalla variazione del punteggio NRS di spasticità, rispetto al basale negli studi di Collin^{5,6} e al valore iniziale dopo randomizzazione (seconda fase) in quello di Novotna⁷.

Outcome secondari comprendevano le variazioni nei punteggi della scala di Ashworth e di Motricity Index, di NRS per altri sintomi correlati alla SM, ad esempio spasmo e qualità del sonno, di Barthel Activities of Daily Living, e misurazioni della qualità di vita.

Nello primo studio di Collin et al. di 6 settimane⁵, 189 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto di 2:1, così da ricevere Sativex® (n=124) o placebo (n=65). Nelle prime due settimane i pazienti dovevano titolare la posologia del farmaco fino ad un massimo di 48 spray al giorno. È stata evidenziata una riduzione della spasticità $\geq 30\%$ del punteggio NRS da 48 pazienti trattati con Sativex® (40%) rispetto a 14 (22%) del gruppo placebo, con una differenza, a favore del Sativex®, significativa da un punto di vista statistico, ma assai contenuta sul piano clinico, essendo pari a solo 0,52 punti del punteggio NRS (IC 95%, da -1,029 a 0,004; p = 0,048). Non sono emerse differenze significative tra i gruppi di trattamento per qualsiasi degli end point secondari.

Simile al precedente nel disegno⁵, è stato condotto da Collin et al. un successivo studio di 15 settimane su 337 soggetti con SM e spasticità non controllata con altra terapia antispastica⁶. Il trattamento prevedeva fino a 24 spray al giorno (massimo 8 in un periodo di 3 ore), con la gravità della spasticità valutata secondo la scala NRS. Non sono emerse differenze significative tra gruppi Sativex® e placebo relativamente al

miglioramento dei sintomi, né nella percentuale di pazienti rispondenti al trattamento. La variazione media NRS è stata pari ad una riduzione di 1,05 punti nel gruppo di trattamento e di 0,82 punti nel gruppo placebo, con una differenza stimata di 0,23 punti, statisticamente non significativa ($p = 0,219$). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per qualsiasi outcome secondario.

Un terzo studio è stato specificamente progettato per identificare i responder a Sativex® nelle prime settimane di trattamento e confermare che i miglioramenti ottenuti nel corso di ulteriori periodi di terapia fossero significativamente maggiori di quelli ottenuti con placebo⁷. A questo scopo, lo studio, definito a "disegno arricchito", prevedeva la sua attuazione in due fasi. Nella prima, 572 pazienti con SM sono stati tutti sottoposti a trattamento per 4 settimane con Sativex® (massimo 12 spray/die ed autotitolazione del dosaggio per i primi 10 giorni)⁷. Alla fine di questo periodo, 301 pazienti hanno mostrato una riduzione inferiore al 20% del punteggio NRS di spasticità e sono stati pertanto esclusi dalla successiva fase dello studio. Dei 271 soggetti con risposta $\geq 20\%$, 241 sono stati randomizzati alla fase successiva, per continuare ad essere trattati, in doppio cieco, con Sativex® (124) oppure con placebo (117). 30 pazienti sono usciti dallo studio prima della randomizzazione a causa di eventi avversi⁷. Nel corso di questa seconda fase, non era permesso ai pazienti di aggiustare la posologia definita durante la fase precedente in singolo cieco. Lo stato di spasticità è stata registrata giornalmente in entrambe le fasi secondo la scala NRS.

Nella prima fase di screening, nei responder a Sativex® è emersa, rispetto al basale, una riduzione media del punteggio di

spasticità NRS pari 3,01 punti (DS = 1,38). A tale diminuzione hanno fatto seguito, nelle 12 settimane di trattamento in doppio cieco, un lieve miglioramento (media, -0,04 punti NRS) dei sintomi di spasticità nei soggetti trattati con Sativex, un lieve peggioramento (media, +0,81 punti) nel gruppo placebo. La differenza media tra trattamenti è risultata statisticamente significativa (differenza di 0,84 punti; IC 95%, -1,29 a -0,40, $p = 0,0002$)⁷.

Sicurezza:

Eventi avversi molto comuni ($\geq 1/10$ pazienti): capogiri, senso di affaticamento². **Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ pazienti):** depressione, disorientamento, dissociazione, euforia, amnesia, disturbi dell'equilibrio e dell'attenzione, disartria, disgeusia, letargia, compromissione della memoria, sonnolenza, visione annebbiata, difficoltà a parlare, maggiore o minore appetenza, alterazione del gusto, stipsi, diarrea, vomito, secchezza delle fauci, ulcere della bocca, nausea, fastidio o dolore nel sito di applicazione oromucosale, astenia, senso di anormalità, di malessere, di ubriachezza². Non frequenti (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pazienti): faringite, irritazione alla gola, allucinazioni, illusioni, paranoia, sincope, palpitazioni, tachicardia, ipertensione, dolore addominale superiore, discolorazione dentale.

Alcuni degli eventi avversi, quali capogiri e sonnolenza, possono compromettere la capacità di giudizio e di eseguir lavori specializzati. I pazienti vanno avvertiti di non guidare, usare macchinari o svolgere attività pericolose, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione del dosaggio. Devono inoltre essere a conoscenza che sono riportati casi di perdita di coscienza in seguito all'assunzione del farmaco².

In alcuni casi, non può essere escluso un nesso causale tra la somministrazione di

Sativex® e ideazione suicidaria². In tale evenienza, il prodotto deve essere immediatamente interrotto e il paziente monitorato fino a quando il sintomo si è completamente risolto².

Il farmaco è controindicato, oltre che per i soggetti con ipersensibilità ai cannabinoidi o a uno qualsiasi degli eccipienti (tra i quali è presente alcool etilico); ai pazienti con storia personale o familiare di schizofrenia o di altre malattie psicotiche; con storia di gravi disturbi della personalità o altri significativi disturbi psichiatrici, esclusa la depressione associata alla malattia concomitante; donne che allattano². Il prodotto non va usato durante la gravidanza ad eccezione per casi in cui i vantaggi offerti dal trattamento risultino maggiori dei possibili rischi per il feto e/o l'embrione². Uomini e donne in età fertile devono adottare precauzioni contraccettive per la durata del trattamento con Sativex® e nei tre mesi successivi alla sua sospensione, in quanto manca una sufficiente esperienza sull'effetto del farmaco sulla riproduzione umana².

L'impiego del farmaco non è raccomandato in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, come cardiopatia ischemica, aritmie, ipertensione scarsamente controllata o grave insufficienza cardiaca, in quanto i cannabinoidi presentano effetti cardiovascolari, tra cui tachicardia e cambiamenti transitori della pressione arteriosa con episodi di ipotensione. L'uso del farmaco è sconsigliato in caso di storia di epilessia².

Non ci sono invece speciali precauzioni per l'uso del farmaco in pazienti anziani, tuttavia, si raccomandano frequenti rivalutazioni del trattamento da parte del medico².

In caso di somministrazione a lungo termine del prodotto, si raccomanda un controllo regolare della mucosa orale².

THC e CBD sono metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P450, per cui, se durante l'impiego di Sativex® sono iniziati o interrotti trattamenti con forti induttori del sistema (es., rifampicina, carbamazepina, iperico), può essere opportuna una nuova titolazione del dosaggio del farmaco².

Ipnotici e sedativi possono presentare effetti additivi sulla sedazione e sul rilassamento dei muscoli, per cui è consigliata cautela in caso di loro impiego in associazione a Sativex®².

Attenzione va posta in caso di somministrazione contemporanea di Sativex® ed altri antispastici, in quanto potrebbe conseguire una riduzione del tono e della potenza muscolare, con conseguente maggior rischio di caduta².

Costo del trattamento:

Tre fiale di Sativex® (in totale, 270 erogazioni) costano €726,18, vale a dire €2,7 per spray. Alla dose massima di 12 spray al giorno, il costo terapia/die è pari a €32, nettamente più elevata della terapia con tizanidina (dose massima 36 mg/die) €5,23/die.

Riferimenti Bibliografici

1. Determinazione AIFA in Supplemento n°33 alla GU del 30 aprile 2013.
2. Sativex® - Summary of Product Characteristics (SPC) in <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23262/SPC/Sativex+Oromucosal+Spray> Accesso Luglio 2013).
3. McPartland J, Russo E. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *J Cannabis Therapy* 2001; 1:103-32.
4. Thompson AJ et al. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9:1182-99.
5. Collin C et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:290-6
6. Collin C et al. A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32:451-9
7. Novotna A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x
8. What place for cannabis extract in MS? *DTB* 2012;121:41-4

REVOCHE E SOSPENSIONI in G.U. dal 01.06.2013 al 31.07.2013**Autore**

R Zimol

Farmacista,

Azienda

ULSS 21,

Legnago

Revoca per rinuncia della ditta:**ARGININA, CALCIO ALFA-CHETOGLUTARATO, ACIDO ACETILASPARTICO, ACIDO ACETILGLUTAMMICO, CITRULLINA, ORNITINA**

Antidoti – V03AB

Ipozotal Complex® SIT LABORATORIO FARMACEUTICO

50 conf 50 mg

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

DESAMETASONE/EPARINA SODICA

Oftalmologici – S01XA

Desametasone e eparina sodica Baush & Lomb-Iom®

coll 0,2% + 200.000 U.I. 3 ml

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

MERCURIO OSSIDO GIALLO

Antimicrobici per uso oftalmico – S01AX01

Mercurio Ossido Giallo Baush & Lomb-Iom®

unguento oft 1% 5 g

unguento oft 2% 5 g

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

MICRONOMICINA

Antimicrobici per uso oftalmico – S01AA22

Luxomicina® BAUSH & LOMB-IOM

coll 1 fl 0,3% 5 ml

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

PERFENAZINA

Antipsicotici – N05AB03

Trilafon Enantato® NEOPHARMED GENTILI

im 1 fl 100 mg 1 ml

Classe A RNR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti il principio attivo perfenazina in tale formulazione (restano solo le compresse da 2, 4 e 8 mg)

PILOCARPINA

Parasimpaticomimetici per uso oftalmico – S01EB01

Pilocarpina cloridrato Baush & Lomb-Iom®

coll 1 fl 2% 10 ml

Classe C RR

coll 1 fl 3% 10 ml

Classe A RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti una concentrazione pari al 3% (restano solamente le formulazioni contenenti pilocarpina all' 1%, 2% e 4%)

ZOLFO/ACIDO SALICILICO

Ectoparassitici, compresi gli antiscabbia – P03AA

Zolfo e Acido Salicilico NOVA ARGENTIA®

unguento 16%+4% 30 g

Classe C SOP

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

RITIRO E DIVIETO DI UTILIZZO

Comunicato stampa EMA e AIFA

PARACETAMOLO/CODEINA

Analgesici– N02BE51

Tachidol bambini® ANGELINI SPA

scir 1 fl 25 + 1,5 mg/ml 120 ml

10 buste 125 mg + 7,5 mg

Classe C RR

Lonarid bambini® BOEHRINGER INGELHEIM

6 sup 200 mg + 5 mg

Classe C RR

Paracetamolo + codeina Angenerico®

scir 1 fl 2,5 g +0,150 g 120 ml

Classe C RNR

10 buste 125 mg + 7,5 mg

Classe C RR

NDR: A seguito della rivalutazione del rapporto beneficio-rischio da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA e del Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate (CMDh), l'AIFA ha disposto il **divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età dei medicinali antidolorifici contenenti codeina e il ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini di età <12 anni.**

Secondo il PRAC i dati disponibili suggeriscono che vi è una ridotta capacità di metabolizzare la codeina nei bambini più piccoli, ma che il sistema enzimatico responsabile per il metabolismo della codeina può essere considerato completamente maturo all'età di 12 anni. I medicinali contenenti codeina devono essere utilizzati solo per il trattamento del dolore acuto moderato (di breve durata) in bambini di età >12 anni, e solo se non può essere alleviato con altri antidolorifici come il paracetamolo o ibuprofene, a causa del rischio di depressione respiratoria associata all'uso di codeina. La codeina è ora **controindicata** nei soggetti pediatrici (di età compresa tra 0 e 18 anni) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia in quanto questi soggetti sono più suscettibili a problemi respiratori, e in pazienti di qualsiasi età, che sono noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi, in cui la codeina è convertita in morfina nel corpo ad una velocità maggiore del normale, provocando alti livelli di morfina nel sangue, che può causare effetti tossici quali difficoltà respiratorie, e nelle donne che allattano. Infine tali medicinali non sono raccomandati in bambini di età compresa tra 12 e 18 anni, con compromissione della funzionalità respiratoria.

RICLASSIFICAZIONI in G.U. dal 01.06.2013 al 31.07.2013

ACIDO ZOLEDRONICO

Acido Zoledronico Hospira®

ev 1 sacca 4 mg 100 ml

Riclassificazione (G.U. n. 150 del 28.06.2013)

Dalla classe **C RNRL** alla classe **H RNRL**

RNRL: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-internista, ortopedico, oncologo, ematologo.

LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA

Lamivudina e Zidovudina Mylan®

60 cpr riv 150 mg + 300 mg

Riclassificazione (G.U. n. 158 del 0-8.07.2013)

Dalla classe **C RNRL** alla classe **H RNRL**

RNRL: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo

GENERICI in commercio dal 01.06.2013 al 31.07.2013

Nuovi principi attivi:

LEVODROPROPIZINA

Antitosse – R05DB27

Levodropropizina EG®

os gtt 1 fl 60 mg/ml 30 ml - € 7,80

Classe C RR

scir 1 fl 6 mg/ml 200 ml - € 5,90

Classe C SOP

NEVIRAPINA

Antivirali ad azione diretta – J05AG01

Nevirapina TEVA ITALIA®

60 cpr 200 mg - € 69,90

Classe H RNRL (infettivologo)

OXICODONE

Oppioidi – N02AA05

Oxicodone SANDOZ®

28 cpr ril mod 40 mg - € 30,28

28 cpr ril mod 80 mg - € 54,06

Classe A RNR

Nuovo dosaggio:

FENOFIBRATO

Fibrati – C10AB05

Fenofibrato DOC GENERICI®

30 cpr 145 mg € 6,77

Classe A RR Nota 13

Nuove confezioni:**SILDENAFIL**

Farmaci utilizzati nelle disfunzioni erettile – G04BE03

Sildenafil ACCORD®, **ACTAVIS®**, **MYLAN®**, **ZENTIVA®**

8 cpr riv **25 mg** € 50,00

Classe A RR Nota 75*

Sildenafil Doc®

8 cpr riv **25 mg** € **19,00**

Sildenafil SANDOZ®

8 cpr riv **25 mg** € 67,20

Sildenafil TEVA®

8 cpr riv **25 mg** € 68,60

Classe C RR

Le altre confezioni a tale dosaggio sono in classe C. Più precisamente quella da 25 mg contenente 2 cpr presenta un costo pari a € 6 (ditte Doc® e Teva®); la confezione da 4 cpr presenta un costo e variabile tra € 11 (per le ditte Doc® e Teva®) e € 36,96 per le ditte Mylan® e Sandoz®.

*Secondo la Nota AIFA 75, la prescrizione di inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da danno transitorio o parziale del midollo spinale o del plesso pelvico secondo un piano terapeutico specialistico (andrologo, endocrinologo, neurologo o urologo).

4 cpr riv **50 mg**

Sildenafil Doc®, **TEVA®** € 22,00

Sildenafil MYLAN®, **SANDOZ®** € 43,08

Classe C RR

8 cpr riv **50 mg**

Sildenafil Doc®, **TEVA®** € 38,00

Sildenafil PFIZER® € 80,00

Classe C RR

2 cpr riv **50 mg**

Sildenafil Doc®, **TEVA®** € 12,00

2 cpr riv **100 mg**

Sildenafil Doc®, **TEVA®** € 20,00

4 cpr riv **100 mg**

Sildenafil Doc®, **TEVA®** € 38,00

Sildenafil MYLAN®, **SANDOZ®** € 51,80

Classe C RR

8 cpr riv **100 mg**

Sildenafil Doc®, **TEVA®** € 65,00

Sildenafil PFIZER® € 96,30

Classe C RR

Per questi dosaggi è stato esplicitato il prezzo minimo e quello massimo.

MODIFICA REGIME DI FORNITURA in G.U. dal 01.06.2013 al 31.07.2013

CARBOCISTEINA

Fluifort® DOMPE' FARMACEUTICI

scir 6 fl monodose 2,7 g 10 ml

Dispensazione (G.U. n. 152 del 1.07.2013 S.O. n. 54)

Dalla classe **C RR** alla classe **C OTC**

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile

OTC: medicinale da banco non soggetto a prescrizione medica

EPARINA CALCICA

EPARINA SODICA

DALTEPARINA

ENOXAPARINA

NADROPARINA

PARNAPARINA

REVIPARINA

BEMIPARINA

Tutte le confezioni

Dispensazione (G.U. n. 175 del 2-7.07.2013)

Dalla classe **A RR PHT per tutte le indicazioni** alla classe **A RR PHT solamente** per la profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale, sia dopo intervento ortopedico maggiore, che dopo intervento di chirurgia generale maggiore.

Con determina AIFA del 12/02/2013 pubblicata in G.U. n. 48 del 26/02/2013, l'eparina calcica e sodica e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) erano state inserite nel Prontuario per la continuità Ospedale Territorio (PHT) per tutte le

le indicazioni di registrazione. Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio (Sezione Terza Quater), a seguito del ricorso eseguito dalle ditte Alfa.

Wasserman Spa, Soc Italfarmaco Spa e Sanofi Aventis Spa e con l'intervento di Federfarma, il 28 marzo aveva sospeso la determinazione, poiché aveva ritenuto esserci la sussistenza dei presupposti di "grave danno economico". Erano state quindi ripristinate le modalità di erogazione in vigore fino al 26 febbraio ossia le EBPM erano inserite nel PHT esclusivamente per l'indicazione "profilassi della TVP dopo intervento ortopedico maggiore". Successivamente la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 14-15 maggio, ha rivalutato le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle eparine e ha limitato l'applicazione del PHT alla profilassi della TVP sia dopo intervento ortopedico maggiore che **dopo intervento di chirurgia generale maggiore**.

TERIPARATIDE

Forsteo® ELI LILLY ITALIA

sc 1 penna **20 mcg/80 mcl/dose** 28 dosi

Il 3 luglio 2013, il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio (Sezione Terza Quater), a seguito del ricorso della Federazione Unitaria dei Titolari di Farmacia Italiani (Federfarma), ha sospeso la determina AIFA n. 234 del 22/02/2013 pubblicata in G.U. n. 64 del 16/03/2013 che inseriva tale medicinale nel Prontuario per la continuità Ospedale-Territorio (PHT), poiché ha ritenuto vi sia la sussistenza dei presupposti di "grave danno economico" esposti dalla Federazione Nazionale. La Regione Veneto con circolare n. 290994 del 08/07/2013 ha escluso tale medicinale dall'elenco dei medicinali della DPC regionale. Vengono quindi ripristinate le modalità di erogazione precedenti.

Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.06.2013 al 31.07.2013

Pur variando le indicazioni terapeutiche, i farmaci soggetti a Nota limitativa rimangono a carico del SSN per le indicazioni riportate nella Nota stessa.

CIPROTERONE ACETATO/ETINILESTRADIOLO	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antiandrogeni ed estrogeni– G03HB01</p> <p>Diane® BAYER</p> <p>Visofid® FIDIA FARMACEUTICI</p> <p>21 cpr riv 2 mg + 0,035 mg</p> <p>Classe A RNR</p>	<p>Trattamento di malattie dermatologiche androgeno-dipendenti nella donna quali: forme conclamate di acne di ogni tipo, con notevole presenza di grasso sulla cute (seborrea) ed accompagnate da manifestazioni infiammatorie e nodulari (acne papulopustolosa, acne nodulocistica); caduta dei capelli androgeno-dipendente (alopecia androgenetica); forme modeste di crescita anomala di peli al viso ed al corpo (irsutismo).</p> <p>Un irsutismo di recente comparsa o rapidamente ingravescente richiede approfondite indagini cliniche.</p> <p>Sebbene Diane abbia anche effetto contraccettivo, non può essere prescritto a tali fini; l'uso deve invece essere riservato nei casi in cui si renda necessario il trattamento delle patologie androgeno-dipendenti sopra descritte.</p> <p>Si raccomanda la sospensione del trattamento tre-quattro cicli dopo la risoluzione completa delle condizioni per cui il prodotto è stato prescritto, e che Diane non sia ulteriormente utilizzato ai soli fini contraccettivi.</p> <p>Ulteriori cicli di trattamento con Diane potranno essere somministrati se le condizioni patologiche androgeno-dipendenti dovessero ripresentarsi.</p>	<p>Trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.</p> <p>Per il trattamento dell'acne, Diane/Visofid dev'essere utilizzato esclusivamente dopo che la terapia topica od il trattamento antibiotico sistemico siano falliti.</p> <p>Poiché Diane/Visofid è anche un contraccettivo ormonale, non dev'essere utilizzato in associazione ad altri contraccettivi ormonali.</p>

DABIGATRAN	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antitrombotici – B01AE07</p> <p>Pradaxa® BOEHRINGER INGELHEIM</p> <p>10 cps 110 mg</p> <p>30 cps 110 mg</p> <p>Classe A RRL (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi) PHT</p> <p>Per la prescrizione a carico del SSN di Pradaxa®, i medici specialisti operanti nei Centri autorizzati dovranno compilare on-line, all'indirizzo AIFA https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/:</p> <ul style="list-style-type: none"> -una scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili -un piano terapeutico (PT) della validità di 1 anno -una scheda di follow-up obbligatoria per il rinnovo del piano terapeutico stesso. <p>La Regione Veneto, con Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 75 del 25 luglio 2013, ha provveduto ad individuare i Centri autorizzati a redigere il PT per il medicinale Pradaxa® e contestualmente ha emanato delle Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).</p>	<p>Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio*.</p> <p>*Per questa indicazione il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa non ripetibile (RNRL) vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali ematologo, ortopedico</p>	<p>L' indicazione precedente.</p> <p>Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES) • Frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 % • Insufficienza cardiaca sintomatica ≥ Classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA) • Età ≥ 75 anni • Età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione. <p>Sono entrate in commercio il 17/06/2013 e il 25/06/2013 le confezioni rispettivamente da 60 cps 110 mg e da 60 cps 150 mg.</p> <p>Quest'ultima presenta solo la nuova indicazione.</p>
DIIDROERGOTAMINA	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Alcaloidi della segale cornuta– N02CA01</p> <p>Diidergot® TEOFARMA SRL</p> <p>20 cpr 3 mg</p> <p>os soluz 2 mg/ml 15 ml</p> <p>Classe A RR</p> <p>Seglor® PHARMAFAR SRL</p> <p>30 cps 5 mg</p> <p>Classe A RR</p>	<p>Diidergot®</p> <ul style="list-style-type: none"> - Come venotonico: ipotensione ortostatica; insufficienza venosa periferica, disturbi ortostatici in varie condizioni (convalescenza, puerperio, ecc.); calo pressorio, disturbi ortostatici e neurovegetativi dopo trattamento con neurolettici ed antidepressivi. - Come antiemicranico: emicrania, anche di origine mestruale (terapia sintomatica dell'attacco e trattamento profilattico interval-lare); cefalee vasomotorie, cefalee da commozione cerebrale. - Come simpaticolitico: stati di ipersimpaticotonia in genere, distonie neurocircolatorie; disturbi da meteoropatia; spasmi del collo uterino in travaglio di parto; ritenzione urinaria post-operatoria. <p>Seglor®</p> <p>Terapia dell'emicrania e delle cefalee. Vertigini. Ipotensione ortostatica primaria e secondaria all'impiego di psicofarmaci. Insufficienza venosa cronica degli arti inferiori.</p>	<p>Diidergot®</p> <p>Come antiemicranico: emicrania, anche di origine mestruale (terapia sintomatica dell'attacco); cefalee vasomotorie, cefalee da commozione cerebrale.</p> <p>Come simpaticolitico: stati di ipersimpaticotonia in genere, distonie neurocircolatorie; disturbi da meteoropatia; spasmi del collo uterino in travaglio di parto; ritenzione urinaria post-operatoria.</p> <p>Seglor®</p> <p>Terapia dell'emicrania e delle cefalee. Vertigini</p>

ETANERCEPT	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (tnf-alfa) – L04AB01</p> <p>Enbrel® PFIZER ITALIA SRL</p> <p>Tutte le confezioni</p> <p>Classe H RRL (reumatologo, dermatologo, internista)</p>	<p>Artrite giovanile poliarticolare idiopatica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'artrite giovanile poliarticolare idiopatica attiva in bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato. Enbrel non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 4 anni. <p>Artrite reumatoide</p> <p>Artrite psoriasica</p> <p>Spondilite anchilosante</p> <p>Psoriasi a placche</p> <p>Psoriasi pediatrica a placche</p>	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p><u>Artrite idiopatica giovanile</u></p> <p>Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.</p> <p>Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.</p> <p>Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.</p> <p>Enbrel non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.</p>
EVEROLIMUS	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Inibitori della proteina chinasi– L01XE10</p> <p>Afinitor® NOVARTIS FARMA</p> <p>30 cpr 5 mg</p> <p>30 cpr 10 mg</p> <p>Classe H RNRL (oncologo, internista)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatici, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti*. Trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF*. <p>*Per queste indicazioni gli specialisti individuati alla prescrizione sono oltre all'oncologo e internista anche l'epatologo e il gastroenterologo.</p>	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.</p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pz eleggibili e la scheda di follow up secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/)</p>

FLUPIRTINA	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Analgesici – N02BG07 Efired® MEDA PHARMA 30 cps 100 mg Classe C RR</p>	<p>Dolore post-traumatico, dolore in odontostomatologia, dolore post-operatorio, mal di testa, dismenorrea.</p>	<p>Trattamento del dolore acuto in pazienti adulti. Flupirtina deve essere utilizzato solo se il trattamento con altri analgesici (es. farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi deboli) è controindicato.</p>
GADOBUTROLO	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Mezzi di contrasto paramagnetici– V08CA09 Gadovist® BAYER Tutte le confezioni Classe H OSP</p>	<p>Gadovist è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 2 anni di età per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica (RM) cerebrale e spinale; • l'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica (RM) del fegato o dei reni in pazienti con elevato sospetto o evidenza di lesioni focali, per classificarle come benigne o maligne; • l'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica angiografica (CE-MRA). 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Gadovist® può essere utilizzato anche per la risonanza magnetica (RM) delle patologie del corpo intero. Gadovist® facilita la visualizzazione di strutture anomale o di lesioni e contribuisce alla differenziazione tra tessuto sano e patologico.</p>
PALIPERIDONE	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Antipsicotici– N05AX13 Invega® JANSSEN CILAG 28 cpr ril mod 3 mg 28 cpr ril mod 6 mg 28 cpr ril mod 9 mg Classe A RR PHT</p>	<p>Trattamento della schizofrenia negli adulti.</p>	<p>L' indicazione precedente.</p> <p>Trattamento dei sintomi psicotici o maniacali del disturbo schizoaffettivo negli adulti. L'effetto sui sintomi depressivi non è stato dimostrato.</p>

PAZOPANIB	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Inibitori della proteina chinasi- L01XE11</p> <p>Votrient® GLAXOSMITHKLINE</p> <p>30 cpr riv 200 mg</p> <p>30 cpr riv 400 mg</p> <p>Classe H RNRL (oncologo, internista)</p>	<p>Trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata.</p>	<p>L' indicazione precedente</p> <p>Trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante. L'efficacia e la sicurezza sono state definite solo in determinati sottotipi tumorali istologici di STS</p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pz eleggibili e la scheda di follow up secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/)</p>
RETIGABINA	FINORA:	DA ADESSO IN POI:
<p>Antiepilettici- N03AX21</p> <p>Trobalt® GLAXOSMITHKLINE</p> <p>21 cpr riv 50 e 100 mg</p> <p>84 cpr riv 50, 100, 200, 300 e 400 mg</p> <p>Classe A RR PT PHT + Scheda di monitoraggio</p> <p>21 cpr riv 50 mg +42 cpr riv 100 mg</p> <p>Classe C RR</p>	<p>Trattamento aggiuntivo delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia.</p>	<p>Trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di farmaci si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.</p>