



EDITORIALE

In/Sostenibili?

FORUM CLINICO

- *I Nuovi Farmaci Oncologici:
Evidenze e Sostenibilità del SSN*
- *Il punto sulle diete prive di glutine*

Allegati nel sito Web

- *Tabella Supplementare Farmaci Oncologici*
- *Indicatori di appropriatezza prescrittiva per la Medicina Generale. Regione Veneto 2018.*

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

Febuxostat e rischio cardiovascolare

Farmaci Teratogeni: aggiornamenti

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

dal 16 giugno 2018 al 09 settembre 2018

ATTUALITA' IN TERAPIA

Lesinurad (ZURAMPIC®)

Etanercept Biosimilare (ERELZI®)

Nuove entità terapeutiche (NET)

dal 16 giugno 2018 al 7 settembre 2018

IN/SOSTENIBILI?

Il progressivo aumento della spesa per farmaci ospedalieri, che ormai ha superato quella convenzionata esterna, è determinato per la maggior parte dai nuovi prodotti oncologici, tanto da essere il principale motivo del cronico sfondamento del tetto di spesa farmaceutica complessiva a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Questo fenomeno, che riguarda ormai la maggior parte dei paesi sviluppati, pone periodicamente in questione il controverso aspetto del prezzo di questi medicinali. L'articolo di pagina 2 documenta ampiamente i vari aspetti che attualmente sono alla base della tematica relativa ai farmaci oncologici. In primo luogo, esiste un problema metodologico che riguarda le modalità di svolgimento degli studi clinici e dei relativi outcome scelti per rilevare l'efficacia di questi farmaci. Quasi sempre, al momento della commercializzazione, non risulta evidente il reale valore aggiunto del farmaco in termini di sopravvivenza o di miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti.

Gli aspetti regolatori, consentendo che anche studi metodologicamente non ottimali permettano comunque l'approvazione del farmaco, magari attraverso procedure accelerate di registrazione, rendono possibile la commercializzazione di prodotti con evidenze quantomeno discutibili e vantaggi marginali. Il che non impedisce che il loro prezzo sia comunque molto elevato (e mantenuto per eventuali successive indicazioni).

Il progressivo incremento del prezzo dei nuovi trattamenti rende evidente la difficoltà (se non l'impossibilità o l'incapacità) delle Agenzie nazionali di contrastare gli elevati prezzi degli oncologici e/o di calmarli in funzione del loro valore terapeutico (reale) per una data indicazione. L'Italia è stata pioniera nello sviluppo in questo campo di un sistema innovativo di "governance", rappresentato dai Managed Entry Agreements" noti come MEA, realizzati tramite accordi negoziali condizionati, stipulati tra AIFA ed Aziende produttrici dei farmaci. Come è noto, il sistema è stato reso possibile mediante l'utilizzo di Registri, strumenti attivi da più di 10 anni in grado di monitorare la risposta terapeutica effettiva a questi farmaci, con la richiesta ai produttori, in caso di insuccesso, totale o parziale, del rimborso pattuito per i vari MEA.

In realtà, un progetto che, almeno sulla carta appare innovativo ed, in caso di scarsa o nulla efficacia, economicamente fruttuoso (almeno per chi deve acquisire i farmaci), di fatto ha mostrato tutti i suoi limiti.

Come si può osservare nella Tabella 3 a pagina 11, nel 2016 in Veneto, l'entità del rimborso sulla spesa totale per farmaci oncologici è stato solamente del 3,4%. Dato per scontato che tale percentuale, assai modesta, NON sia dovuta a una grande efficacia clinica dei farmaci (vedi tabella supplementare), essa invece è da ricercarsi nella insostenibilità di un sistema complesso e farraginoso che distoglie troppo tempo del medico all'attenzione al paziente e che richiede un forte coinvolgimento sia del farmacista che dell'amministrazione sanitaria per la rendicontazione degli attuali 46 farmaci e 80 indicazioni sottoposti a MEA.

Con l'arrivo di tante nuove molecole in ambito onco-ematologico, sembra ormai urgente trovare alternative più efficaci e procedure più snelle per garantire le cure adeguate ad un prezzo sostenibile per il SSN e per i propri operatori. E' auspicabile che la nuova direzione dell'AIFA dia priorità a tale obiettivo. Diversamente dall'ambito specialistico e ospedaliero, la progressiva "genericazione" dei farmaci maggiormente usati nelle cure primarie ha consentito di ridurre di molto la spesa "convenzionata" in ambito territoriale. Anche nel 2018 tale spesa potrebbe risultare al di sotto del relativo tetto previsto. Ma questo vantaggio finisce quest'anno con la perdita del brevetto delle ultime molecole di ampio utilizzo, .

Nell'allegato a questo numero pubblichiamo anche gli indicatori di appropriatezza prescrittiva proposti dalla Regione Veneto per la medicina generale. E' una sequenza di 18 indicatori destinati a monitorare l'appropriatezza delle condizioni cliniche prevalenti nelle cure primarie, un obiettivo comunque stabilito all'interno di un costo standard di 108 €/assistito. L'introduzione di un nuovo indicatore rivolto al problema della poliprescrizione negli anziani pone l'attenzione su un problema che, oltre la misurazione, meriterebbe un serio programma d'intervento. Per i 17 indicatori rimanenti, sarebbe opportuno un esercizio di razionale minimalismo (*less is more*).....

I NUOVI FARMACI ONCOLOGICI: EVIDENZE E SOSTENIBILITÀ DEL SSN

U. GALLO¹,
D.D. TINJALA²,
M. MISCIO²,
D. LISSANDRI³,
V. FANTELLI⁴,
A.M. GRION¹

¹UOC Assistenza
Farmaceutica,
Azienda Ulss 6
Euganea

²Scuola di
Specializzazione in
Farmacia

Ospedaliera,
Università di Milano

³Corso di Laurea in
Chimica e Tecnologia
Farmaceutiche,
Università di Padova

⁴UOC Health
Technology
Assessment,
Azienda Zero

Abstract

La spesa dei nuovi farmaci oncologici è in continua crescita e rischia di minare la sostenibilità del nostro SSN. Il presente articolo si propone di approfondire alcune criticità riguardo questi medicinali con particolare riferimento alla facilità di registrazione da parte delle Agenzie regolatorie, spesso volte basata su esiti surrogati che non correlano con un aumento della sopravvivenza e/o della qualità della vita. Sono inoltre descritte le modalità di accesso alla rimborsabilità e, attraverso l'uso dello score proposto dall'European Society for Medical Oncology (ESMO), si è cercato di verificare il valore reale di alcuni farmaci oncologici commercializzati in Italia.

1. Farmaci oncologici: tra passato, presente e (prossimo) futuro

La sostenibilità dei Servizi Sanitari pubblici è oggetto corrente di discussione, non solo per la contingente crisi economica che sta investendo i Paesi europei, in particolare l'Italia, ma anche per la forte tensione che alcuni fattori, quali il continuo invecchiamento della popolazione e l'introduzione di costose terapie, stanno esercitando sulla spesa sanitaria.

Il problema dei costi riguarda in modo particolare l'ambito oncologico dove, negli ultimi decenni, lo scenario terapeutico ha subito importanti trasformazioni: alla "tradizionale" e aspecifica terapia citostatica, gravata dalla nota tossicità sistemica, si è affiancata la cosiddetta "medicina di precisione" (o "targeted therapy") che integra criteri clinico-patologici con la ricerca di bersagli molecolari tipici di quel tumore che, in teoria, dovrebbero consentire di adattare le strategie terapeutiche alle peculiari caratteristiche di ciascun paziente.

Ad oggi, i principali rappresentanti della "targeted therapy" sono costituiti dagli anticorpi monoclonali diretti verso specifici target recettoriali (es. bevacizumab, trastuzumab) e dagli inibitori delle protein-chinasi o "small molecule inhibitors" che interferiscono sul ciclo della proliferazione e differenziazione cellulare (es. inibitori della tirosin-chinasi o della RAF-chinasi).

A ciò si devono aggiungere gli attuali progressi raggiunti dall'immunoterapia con lo sviluppo di anticorpi monoclonali diretti verso gli inibitori del check-point immunitario, responsabili della tolleranza immunologica verso le cellule tumorali (es. nivolumab, pembrolizumab).

In Italia, l'oncologia rappresenta una delle voci a maggiore impatto economico sulla farmaceutica: nel 2016, per la prima volta, la spesa per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori si è collocata al primo posto.

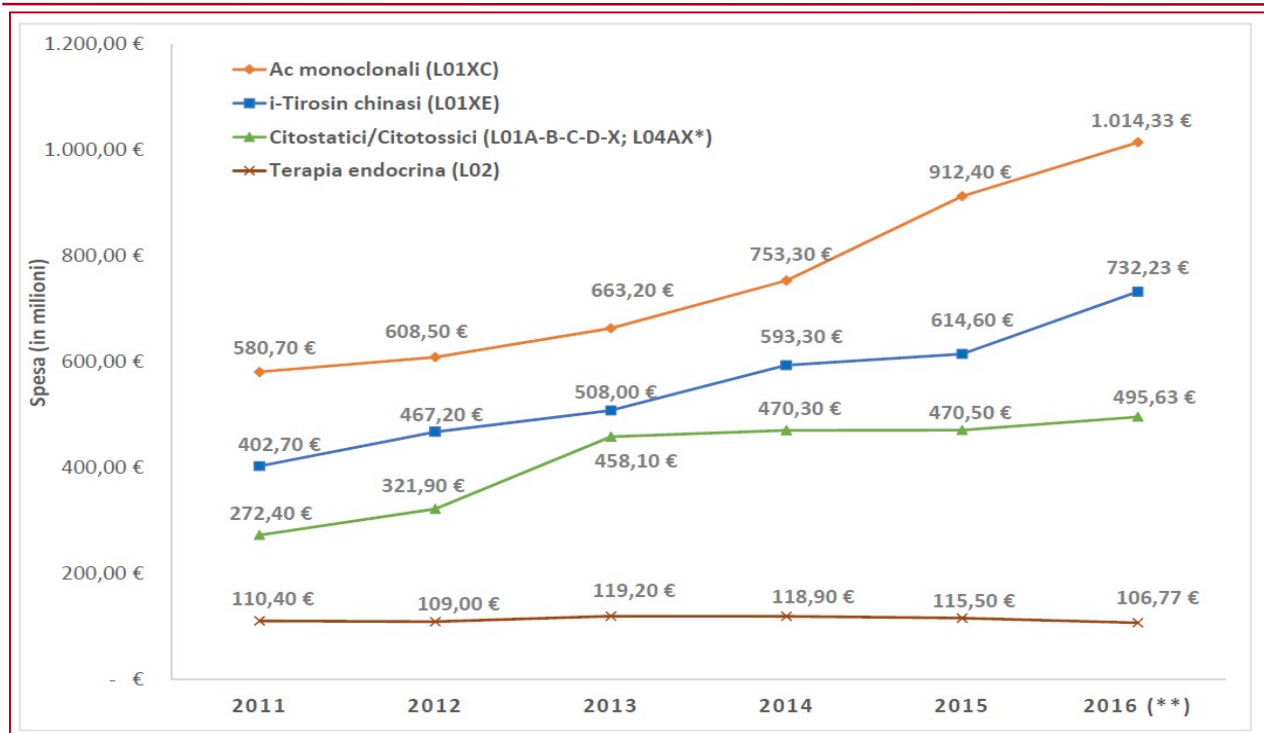
In particolare, **nel periodo 2011-2016, i rapporti Osmed rilevano che la spesa per i farmaci a prevalente uso onco-ematologico è raddoppiata**, passando da 1,2 a 2,3 miliardi di euro (Figura 1), con un incremento che ha interessato soprattutto gli anticorpi monoclonali (+75%) e gli inibitori delle protein-chinasi (+82%)¹.

Tale impatto ha inevitabilmente contribuito in questi anni allo sfioramento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera stabilita dal Fondo Sanitario Nazionale.

Per ovviare a questo fenomeno, una svolta in merito alle modalità di finanziamento dei farmaci oncologici è avvenuta con la Legge Bilancio 2017 che ha provveduto a stanziare uno specifico fondo integrativo di 500 milioni di euro/anno per i farmaci oncologici innovativi, definiti come tali dalla Determina AIFA 519/2017^{2,3}.

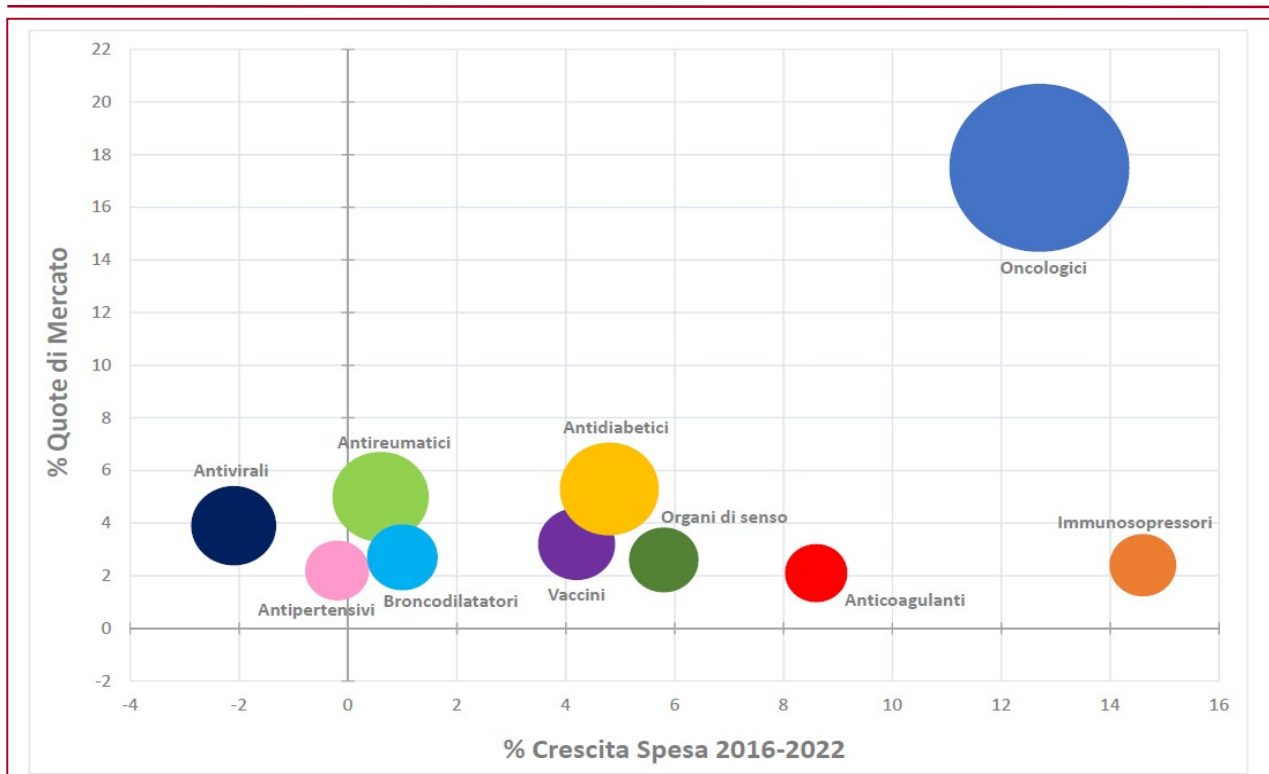
Tuttavia, non è chiaro se tale fondo nel prossimo futuro sarà sufficiente a garantire la copertura finanziaria anche per i nuovi antitumorali in arrivo. Infatti, considerando che attualmente i farmaci oncologici rappresentano oltre 1/3 delle molecole in sperimentazione (e quindi di prossima commercializzazione), si stima che **entro il 2022 questi rappresenteranno la maggior quota di mercato a livello mondiale (+17,5%) (Figura 2)⁴**.

Figura 1. Spesa dei farmaci oncologici in Italia (2011-2016)¹



(*) eccetto L01XC (Ac monoclonali) e L01XE (i-Tirosin chinasi)
 (***) calcolato sul pro-capite della popolazione residente 2016 (60.665.551)

Figura 2. Previsioni di mercato aree terapeutiche a livello globale⁴



2. Aspetti metodologici: quali endpoint in oncologia?

L'interpretazione dei risultati degli studi clinici in campo oncologico non è sempre semplice o coerente. Uno dei principali motivi di tale discrepanza è l'acceso dibattito in seno alla comunità scientifica in merito alla scelta dell'endpoint appropriato per una corretta dimostrazione dell'efficacia di un trattamento⁵.

Gli endpoint, ossia gli esiti clinici di una terapia oncologica, possono essere misurati sulla malattia (attività) oppure sul paziente (efficacia); in quest'ultimo caso, è necessario riferirsi sempre al beneficio atteso dal soggetto che, generalmente, si configura in un aumento dell'aspettativa di vita e/o della qualità della stessa.

Per questo motivo, **la sopravvivenza (overall survival, OS) dovrebbe rappresentare l'endpoint più utilizzato nella ricerca in oncologia** sia nelle terapie potenzialmente curative (es. trattamenti adiuvanti e neoadiuvanti) sia in quelle non curative (es. malattia in fase metastatica).

Anche la **qualità della vita**, misurata attraverso appositi questionari validati (*patient reported outcomes*, PRO), può rappresentare un importante endpoint nella malattia avanzata quando lo scopo del trattamento può essere solo la palliazione dei sintomi⁶.

La ricerca di endpoint "hard", come la sopravvivenza, sono tuttavia vincolati alla conduzione di specifici studi clinici che richiedono un'elevata numerosità campionaria e lunghi tempi di follow-up, spesso incompatibili con le esigenze degli sperimentatori e dei produttori.

La difficoltà nella rilevazione di outcome di efficacia ha portato alla ricerca di **endpoint sostitutivi**, definiti come "surrogati", misurabili in tempi relativamente rapidi (**Tabella 1**). Gli endpoint surrogati maggiormente utilizzati in campo oncologico sono la risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR), la sopravvivenza senza recidiva di malattia (*disease free survival*, DFS) e la sopravvivenza senza progressione (*progression free survival*, PFS).

In linea generale, nei tumori solidi, lo strumento maggiormente utilizzato per la valutazione obiettiva della progressione della malattia è il RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) che propone una metodologia standardizzata per la valutazione delle lesioni tumorali⁷.

Tuttavia, **tra gli specialisti, sono molto frequenti le controversie in merito al tipo di lesioni da considerare e alle modalità di esecuzione delle misurazioni, soprattutto per le "targeted therapy"**⁸.

È necessario inoltre precisare che un endpoint surrogato può essere considerato un reale sostituto della sopravvivenza solo se è in grado di dimostrare una modificazione della stessa (*surrogacy*). La metodologia necessaria per validare in maniera affidabile un endpoint surrogato è molto complessa e si basa principalmente su specifici criteri descritti nel 1989 da Ross Prentice.

Secondo questi criteri è necessario avere a disposizione diversi studi in cui siano noti i dati di OS e quelli dell'endpoint surrogato in modo da verificare se un trattamento produce una reale differenza nella sopravvivenza⁹. Ad oggi, **i dati disponibili evidenziano che la "surrogacy" tra PFS e OS è dimostrata solamente nel tumore metastatico del colon e dell'ovaio, limitatamente per le terapie citostatiche (ma non per la "targeted therapy")**.

Per contro, i dati di letteratura non supportano una relazione tra PFS e OS nelle neoplasie mammarie metastatiche, nel carcinoma della prostata e nel tumore polmonare non a piccole cellule¹⁰.

Infine, la revisione sistematica di Prasad e coll., condotta per valutare l'associazione tra endpoint surrogati e OS in ambito oncologico, ha rilevato che **il 52% e il 25% degli studi presenta rispettivamente una bassa o modesta correlazione con la sopravvivenza**.

Generalmente, tale assenza di evidenza è più marcata negli studi condotti nel setting metastatico rispetto a quello adiuvante¹¹.

Tabella 1. Caratteristiche degli endpoints utilizzati in campo oncologico⁶

Endpoint	Disegno dello studio	Vantaggi	Svantaggi	Valutazione dell'Agenzia regolatoria	
				FDA (2007)	EMA (2012)
<p>Overall survival (OS)</p> <p>Periodo di tempo che intercorre tra la data della diagnosi (o inizio della terapia) e il decesso (o la data in cui sono disponibili le ultime notizie del paziente).</p>	Confronto randomizzato, controllato	<ul style="list-style-type: none"> Accettato universalmente come misura facile e precisa del beneficio clinico di una terapia Cecità dello studio non essenziale 	<ul style="list-style-type: none"> Richiede numerosi pazienti e tempi lunghi Endpoint che può essere condizionato da terapie sequenziali Include decessi non correlati a neoplasie 	Utile per il <i>regular approval</i>	Il più convincente endpoint per la registrazione
<p>Patient reported outcomes (PRO)</p> <p>Qualità della vita rilevata dal paziente attraverso l'autosomministrazione di questionari validati che esplorano diverse dimensioni in ambito clinico, psicologico e relazionale (es. EORTC QLQ-C30).</p>	Confronto randomizzato, controllato Uso di strumenti validati per misurare la qualità della vita Cecità dello studio non essenziale (ma raccomandato)	Misura diretta del beneficio clinico riferito dal paziente	<ul style="list-style-type: none"> Rischio di bias per dati incompleti, confronti multipli, assenza di placebo (se manca il cieco) Difficile interpretazione della dimensione degli effetti Surrogato dell'OS 	Utile per il <i>regular approval</i>	Potenzialmente utile per registrazione in tumori avanzati
<p>Objective response rate (ORR)</p> <p>Percentuale di pazienti con riduzione della massa tumorale di una quantità predefinita. Nel calcolo dell'ORR sono considerate sia le remissioni complete (complete response, CR) sia quelle parziali (partial response, PR).</p>	Confronto randomizzato o studio a braccio singolo Revisione radiologica indipendente non essenziale (ma raccomandata)	<ul style="list-style-type: none"> Bassa numerosità campionaria e breve follow-up L'ORR è un endpoint potenzialmente utile nella conduzione di studi di fase II. 	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di validazione in numerosi setting come endpoint surrogato correlato a benefici clinici (sopravvivenza o qualità della vita) Rischio di bias per modalità/tempi di valutazione Surrogato dell'OS 	Accettato per <i>regular approval</i> o <i>accelerated approval</i> (PFS preferito a TTP), considerando anche le dimensioni, la durata dell'effetto e le alternative disponibili	Non considerato tra gli endpoint opportuni per studi di efficacia (raccomandato come segnale di attività per studi esplorativi di fase II)
<p>Disease free survival (DFS)</p> <p>Periodo di tempo che intercorre tra l'inizio di una terapia e la progressione di malattia (loco-regionale o sistemica). Generalmente usato nella terapia loco-regionale e/o adiuvante</p>	Confronto randomizzato, controllato Cecità dello studio non essenziale (ma raccomandato) Revisione radiologica indipendente non essenziale (ma raccomandata)	Bassa numerosità campionaria e breve follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di validazione in numerosi setting come endpoint surrogato correlato a benefici clinici (sopravvivenza o qualità della vita) Rischio di bias per modalità/tempi di valutazione (se studio in aperto) Surrogato dell'OS 	Accettato per <i>regular approval</i> o <i>accelerated approval</i> , considerando anche le dimensioni, la durata dell'effetto e le alternative disponibili	Utile per la registrazione
<p>Progression free survival (PFS) o Time to progression (TTP)</p> <p>PFS: Periodo di tempo tra l'inizio di una terapia e la progressione di malattia (loco-regionale o sistemica, seconda neoplasia) o la morte del paziente per qualunque causa. TTP: Simile al PFS ma non considera i decessi avvenuti prima della progressione. Generalmente usati nella malattia avanzata o metastatica.</p>	Confronto randomizzato, controllato Cecità dello studio non essenziale (ma raccomandato) Revisione radiologica indipendente non essenziale (ma raccomandata)	<ul style="list-style-type: none"> Bassa numerosità campionaria e breve follow-up Endpoint non condizionato da terapie successive Il PFS è un endpoint potenzialmente utile nella conduzione di studi di fase III nei tumori nei quali sia stata stabilita la "surrogacy". 	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di validazione in numerosi setting come endpoint surrogato correlato a benefici clinici (sopravvivenza o qualità della vita) Rischio di bias per modalità/tempi di valutazione (se studio in aperto) Surrogato dell'OS 	Accettato per <i>regular approval</i> o <i>accelerated approval</i> (PFS preferito a TTP), considerando anche le dimensioni, la durata dell'effetto e le alternative disponibili	PFS (raramente TTP) utile per la registrazione

3. Aspetti regolatori: la “sindrome della semplice registrazione”

A differenza di altre patologie il cancro infonde più paura in quanto, nella mentalità comune, viene considerato come un “predatore malvagio e invincibile”. Sfruttando tale assunto, spesso l'industria farmaceutica è riuscita ad ottenere dalle Agenzie regolatorie sensibili vantaggi in merito alla velocità di registrazione e dei relativi (elevati) prezzi di rimborso.

Nel periodo 1999-2009, i **farmaci oncologici sono stati la classe terapeutica più frequentemente approvata da EMA e FDA attraverso la cosiddetta “procedura accelerata”**¹². Tuttavia, le frequenti debolezze metodologiche che spesso affliggono gli studi registrativi in campo oncologico non sembrano supportare questo entusiasmo.

La revisione di Hirsch e coll. condotta sul registro ClinicalTrials.gov evidenzia che **gli studi in oncologia (n=8.942), rispetto ad altri ambiti medici, presentano una probabilità quasi tre volte superiore di non essere randomizzati (64% vs 23%) e quasi doppia di non essere effettuati in cieco (89% vs 47%)**¹³.

La facilità nella registrazione dei farmaci oncologici è inoltre associata alla politica adottata dalle Agenzie regolatorie che, avvallando un continuo “*abbassamento dell'asticella dell'efficacia*”, permettono alle Aziende di presentare la richiesta di approvazione solo sulla base di sperimentazioni che, frequentemente, sono suffragate solo da endpoint surrogati anziché su misure correlate alla sopravvivenza o alla qualità della vita.

Queste modalità di autorizzazione fondate su **evidenze non mature**, definite dalla letteratura con il termine “*sindrome della semplice registrazione*”, **incoraggiano sempre più le Aziende a perseguire una ricerca mirata al solo raggiungimento di risultati marginali e allo sviluppo di farmaci “me-too” che nulla aggiungono alle attese e alle speranze di pazienti e clinici.**

Alla luce di quanto sopraesposto, non si riesce a comprendere l'assordante silenzio delle Agenzie regolatorie il cui compito dovrebbe essere quello di incoraggiare la conduzione di studi di qualità volti ad ottenere risultati concreti, sostenuti da forti endpoint, che permettano di stabilire il reale valore di un nuovo farmaco oncologico.

Sebbene alcune molecole, approvate inizialmente con procedura accelerata, siano oggi diventate standard di cura (es. imatinib nella leucemia mieloide cronica) è necessario altresì sottolineare come **numerosi altri farmaci approvati con la stessa rapidità siano poi stati di seguito associati a inefficacia o alla comparsa di importanti eventi avversi**¹⁴.

A questo proposito, una revisione dei medicinali autorizzati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e impiegati nella “*targeted therapy*” evidenzia che rispettivamente il 49% e il 58% delle reazioni avverse, definite come gravi o potenzialmente fatali, non erano inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) della prima autorizzazione all'immissione in commercio. Tali reazioni, sicuramente sottostimate, sono state rilevate a seguito della pubblicazione di studi retrospettivi post-marketing¹⁵.

Infine, è doveroso precisare che un'altra criticità che affligge gli studi in oncologia è il cosiddetto “*publication bias*”. Si stima infatti che circa **1/3 degli studi condotti in questo campo rimane non pubblicato** a distanza di 3 anni, probabilmente a causa di risultati negativi. La conseguente distorsione dei risultati, in senso “ottimistico”, si manifesta nelle metanalisi con una inevitabile **sovrastima dell'effetto terapeutico**¹⁶.

4. Aspetti economici: “il prezzo è giusto?”

In dodici anni, negli Stati Uniti, il costo medio annuo di un farmaco oncologico è decuplicato passando dai 5.000-10.000\$ (2000) agli oltre 100.000\$ (2012). Tale fenomeno ha sollevato la critica da parte di numerosi oncologi che, nel 2013, hanno evidenziato come

“questa speculazione adottata dall'industria farmaceutica sul continuo rincaro dei farmaci oncologici non è sempre associata a reali benefici per il paziente”.

L'elevato costo dei farmaci oncologici viene generalmente giustificato dall'industria farmaceutica con gli alti investimenti in ricerca e sviluppo, stimata in circa 1,3 miliardi di dollari/molecola.

In realtà, questa cifra risulta ampiamente sovrastimata sia perché non esistono dati precisi sui costi della ricerca di base, generalmente molto variabili e frequentemente sostenuti da fondi pubblici, sia perché almeno la metà di tale cifra non è costituita da costi reali ma da una sovrastima dei "profitti perduti" che le società avrebbero realizzato se non avessero investito in ricerca¹⁷.

A questo proposito, è opportuno evidenziare che diversi medicinali dal costo assai elevato garantiscono una cospicua redditività alle industrie farmaceutiche. Tra questi, soltanto nel 2016, rituximab (Mabthera[®]), lenalidomide (Revlimid[®]) e bevacizumab (Avastin[®]) hanno reso rispettivamente a livello mondiale 7.5, 7.0 e 6.9 miliardi di dollari⁴.

Questo tema ripropone l'annosa questione sulla reale capacità delle Agenzie regolatorie di sostenere una politica adeguata per la registrazione e la contrattazione del prezzo dei nuovi farmaci oncologici che, inevitabilmente, presenta rilevanti ripercussioni sulla sostenibilità attuale e futura dei servizi sanitari.

Su questo aspetto, infatti, non si può che concordare con quanto affermato da Courtney e coll. in merito alla (modesta) qualità delle evidenze che hanno recentemente portato alla registrazione di alcuni di questi medicinali da parte di EMA: **"quando farmaci costosi ma privi di benefici clinicamente significativi sono approvati e rimborsati all'interno di sistemi sanitari finanziati con fondi pubblici vengono sprecate importanti risorse e viene compromessa ai pazienti l'accessibilità a cure eque ed accessibili"**¹⁸.

Infatti, è meramente utopistico attendersi un successivo "filtro prescrittivo" da parte degli specialisti perché sottoposti a forti pressioni esercitate sia dall'approvazione ottenuta dall'Agenzia regolatoria sia dall'inevitabile influenza dei mass-media su pazienti e familiari che propongono i nuovi farmaci come una soluzione definitiva alla cura della malattia.

Su questo aspetto **potrebbero invece esercitare un importante "filtro secondario" altri enti regolatori o le Agenzie di HTA** attraverso la pubblicazione di linee di indirizzo volte al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.

Talvolta, purtroppo, queste iniziative sono state bloccate sul nascere: ne sono un esempio alcune raccomandazioni espresse dalla Regione Veneto in merito all'impiego di bevacizumab e pertuzumab nel trattamento rispettivamente del carcinoma ovarico in prima linea e del carcinoma mammario che, successivamente, sono state annullate dal Consiglio di Stato¹⁹.

5. È davvero impossibile misurare la dimensione del beneficio clinico di un farmaco oncologico?

Il rapporto tra l'entità del beneficio apportato da una nuova terapia e il suo costo è stato oggetto di recenti valutazioni sia dell'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) sia dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

Nel 2015, entrambe queste autorevoli società scientifiche hanno proposto **due diversi algoritmi per valutare il beneficio clinico dei farmaci oncologici** classificando le terapie in "potenzialmente curative" e "non curative" (per malattia localmente avanzata o metastatica)^{20,21}. Su questo aspetto, è opportuno sottolineare che il gruppo di lavoro europeo è stato finanziato interamente dall'ESMO mentre due degli Autori dell'algoritmo americano erano dipendenti di industrie farmaceutiche.

Nel 2017, lo score ESMO è stato oggetto di un aggiornamento che ha solo modificato in piccola parte l'algoritmo iniziale, dimostrandone così l'elevata riproducibilità e stabilità nel tempo²².

La **scala ESMO**, nata per essere applicata ai risultati degli studi comparativi con documentazione di un beneficio a favore del trattamento sperimentale rispetto allo standard, **consente di riassumere i risultati dello studio in un punteggio che va da 1 a 5, con i punteggi più alti (4 e 5) corrispondenti al maggiore valore della nuova terapia.**

L'applicazione della scala ESMO è stata oggetto di una recente analisi di Davis e coll., pubblicata sulle pagine del *BMJ*, che ha sollevato numerose polemiche in merito al reale beneficio clinico apportato dai nuovi farmaci approvati da EMA nei tumori solidi.

Il lavoro, che ha valutato 48 medicinali approvati dall'Agenzia europea nel periodo 2009-2013 per 68 indicazioni terapeutiche, ha evidenziato che **solamente per un terzo di queste (23/68) erano disponibili al momento della commercializzazione delle evidenze basate sul miglioramento della sopravvivenza**. Considerando i 23 farmaci in cui era disponibile tale dato, e sui quali era pertanto possibile applicare lo score ESMO, **il beneficio è stato giudicato clinicamente significativo in meno della metà dei casi (11/23, pari al 48%)²³**.

L'editoriale che accompagna l'articolo, a firma di D. Cohen, enfatizza ulteriormente l'inadeguatezza delle evidenze a sostegno di molte approvazioni da parte di EMA sostenendo che alcuni farmaci oncologici sono stati approvati con "autorizzazione condizionata" con l'obbligo per le Aziende di condurre ulteriori studi post-marketing aggiuntivi, finalizzati ad accertare la sopravvivenza globale o la qualità della vita.

Conseguentemente, se al termine di tali indagini un medicinale si dimostra inefficace o non sicuro, EMA avrebbe l'obbligo di revocarlo dal commercio²⁴. Su questo aspetto, la suindicata analisi di Davis C e coll. evidenzia **10 farmaci autorizzati con procedura condizionata di EMA che, dopo quattro anni dalla commercializzazione, non hanno dimostrato né di ottenere un miglioramento della sopravvivenza né della qualità della vita e che, conseguentemente, sarebbero dovuti essere ritirati**.

Analoghi dati sono disponibili per i medicinali oncologici approvati dalla *Food and Drug Administration*; l'indagine di Kim e Prasad pubblicata sulla rivista JAMA evidenzia che, nel periodo 2008-2012, **il 66% dei farmaci (36/54) è stato autorizzato negli Stati Uniti sulla base di endpoint surrogati e che, a distanza di 4,4 anni dalla commercializzazione, solo 5 hanno dimostrato un effettivo aumento della sopravvivenza²⁵**.

6. Il sistema di rimborso dei medicinali oncologici in Italia

In un contesto di risorse limitate, la necessità di coniugare un rapido accesso a nuovi e costosi farmaci con la governance e la sostenibilità economica ha determinato l'esigenza, da parte dei diversi servizi sanitari, di dotarsi di nuovi modelli di rimborso.

A livello europeo, l'Italia ha introdotto nel 2006 i cosiddetti **Managed Entry Agreements (MEAs)** ossia accordi negoziali "condizionati" che vengono stipulati tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e le Aziende farmaceutiche.

Tali accordi consentono un accesso condizionato al mercato di alcuni nuovi farmaci, spesso con profili di efficacia e sicurezza non sempre ancora ben definiti, con conseguente modulazione degli schemi di prezzo e rimborso.

Sulla base delle evidenze di accordi registrati negli ultimi anni i sistemi di rimborso condizionati possono essere classificati in due categorie (**Tabella 2**)^{26,27}:

- accordi di condivisione del rischio basati sul beneficio clinico atteso: *Risk Sharing (RS)*, *Payment by Result (PbR)*, *Success Fee (SF)*;
- accordi di carattere finanziario: *Cost Sharing (CS)*, *Capping* (o *Payback*).

Su questo tema è opportuno precisare che l'Italia è stato il primo Paese che ha utilizzato un sistema di Registri (c.d. "Registri AIFA") necessari per la verifica degli accordi di rimborso condizionato con la risposta individuale dei pazienti. Ad oggi, il 60% dei farmaci oncologici presenta accordi negoziali correlati al PbR mentre il 40% rimanente è rappresentato da accordi di carattere finanziario (soprattutto CS).

Infine, una recente novità introdotta da AIFA con la Legge bilancio 2017 è l'istituzione di un fondo accessorio di 500 milioni di euro/anno per i cosiddetti "**farmaci oncologici innovativi**"²⁸. Il Decreto 519/2017 declina, attraverso un approccio multidisciplinare, il concetto di innovatività considerando tre parametri: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle evidenze scientifiche. Ad oggi, 6 farmaci (per 13 diverse indicazioni) sono inseriti nel fondo dei farmaci oncologici innovativi (idelalisib, ibrutinib, nivolumab, pembrolizumab, pomalidomide e daratumumab). Le relative indicazioni sono pubblicate sul sito di AIFA²⁸.

L'analisi dei dati evidenzia che, al 1° semestre 2018, in Italia risultano soggetti ad accordi negoziali condizionati 46 farmaci oncologici per 80 indicazioni. Lo score ESMO, applicabile su 38 indicazioni, evidenzia che **solo 1/3 di queste presenta al momento della commercializzazione un elevato livello di beneficio clinico con un punteggio ESMO pari a 4 (nessuna con punteggio di 5)**. L'elenco completo dei medicinali sottoposti a MEA con i relativi punteggi ESMO sono disponibili nella **Tabella supplementare** presente sul sito https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm?method=mys.page&content_id=805.

Nel 2016 i farmaci oncologici ed onco-ematologici nella Regione Veneto hanno costituito la prima voce di spesa per le prestazioni erogate in distribuzione diretta/DPC e in ambito ospedaliero, con un valore pari a circa 172 milioni di euro (19% del totale della spesa farmaceutica).

Per i medicinali oncologici sottoposti a rimborso sono stati spesi circa 94 milioni di euro, che rappresentano il 55% della spesa relativa a tutti gli antitumorali (**Tabella 3**). Per questi farmaci, il **rimborso di competenza ottenuto nel 2016 (€ 3,2 milioni) rappresenta solo il 3,4% della spesa totale sostenuta dal SSN**²⁹.

Sulla base di questi dati è inevitabile constatare che i **rimborsi ottenuti dalle Ditte farmaceutiche sono piuttosto esigui rispetto alla spesa per i farmaci oncologici ed onco-ematologici sottoposti a Registro AIFA**. Pur riconoscendo al sistema dei Registri un'intuizione affascinante nella quale un farmaco viene pagato dal SSN sulla base del raggiungimento di un beneficio clinico del singolo malato, è necessario altresì considerare che il suo difetto principale è la **complessità amministrativa** nel seguire in modo completo tutti i pazienti per conciliare in modo adeguato l'aspetto clinico con quello finanziario.

Anche il ricorso a fondi straordinari per i cosiddetti medicinali innovativi è indicativo di un "piano farmaci" che non c'è o non è più adeguato alle esigenze odierne. A questo proposito è opportuno ricordare che la maggior parte dei farmaci oncologici viene utilizzata per indicazioni multiple con diversi gradi di efficacia dimostrata clinicamente.

Tra le varie proposte disponibili per una rimodulazione dei prezzi delle terapie oncologiche si evidenzia quella di Bach PB che, nelle pagine di JAMA, propone un nuovo modello **dove il prezzo di uno stesso farmaco viene stabilito in modo diverso a seconda dell'efficacia dimostrata negli studi clinici per ogni specifica patologia/indicazione**³⁰. Su questo aspetto, gli score proposti da ESMO ed ASCO potrebbero rappresentare una buona base di partenza per la definizione del beneficio clinico di un nuovo farmaco rispetto allo standard di riferimento.

La sfida per la sostenibilità economica in campo oncologico non può pertanto che passare attraverso **modelli condivisi** che stabiliscano **come determinare un beneficio clinicamente significativo** consentendo così ai diversi servizi sanitari di stabilire un prezzo proporzionato per garantire la sostenibilità e l'accessibilità a cure eque per tutti i propri cittadini.

CONCETTI CHIAVE

- In sei anni, **la spesa dei farmaci oncologici e onco-ematologici in Italia è raddoppiata**; questo incremento ha interessato in maniera particolare i medicinali della cosiddetta "targeted therapy". Si stima che entro il 2022 **questi farmaci rappresenteranno la maggior quota di mercato**, minando così la sostenibilità dei sistemi sanitari finanziati con fondi pubblici.
- I farmaci oncologici rappresentano la classe terapeutica che viene maggiormente approvata dalle Agenzie regolatorie con procedure di registrazione accelerata. Spesse volte **gli studi registrativi presentano rilevanti limitazioni metodologiche sia per il disegno sia per la scelta degli esiti clinici da misurare**.
- I dati ad oggi disponibili indicano che gli accordi negoziali condizionati (MEAs) e il sistema dei Registri adottato da AIFA permettono di recuperare solo una minima parte dei rimborsi e, pertanto, **non sono in grado di garantire un'adeguata governance in campo oncologico**.
- **Esistono degli score (ESMO e ASCO) che permettono di misurare il beneficio clinico di un nuovo farmaco**, per singola indicazione terapeutica, rispetto al trattamento standard in uso. L'utilizzo di queste scale potrebbe rappresentare il **modello futuro** per decidere il corretto prezzo dei farmaci oncologici e stimolare così le Ditte farmaceutiche a perseguire una ricerca mirata al raggiungimento di esiti importanti per un'adeguata risposta alle attese e alle speranze di pazienti e clinici.

Tabella 2. Tipologia di accordi condizionati alla rimborsabilità^{26,27}

Categoria accordo	Tipo accordo	Descrizione
Accordi di condivisione del rischio	Risk Sharing (RS)	Applicazione di uno sconto sul prezzo delle confezioni somministrate a pazienti "non responder" al trattamento. La procedura di RS può essere considerata superata perché meno incidente sul piano di contenimento dei costi e meno espressiva della condivisione del rischio.
	Payment by result (PbR)	Rimborso, da parte dell'Azienda farmaceutica, del costo totale della terapia (100%) per i pazienti "non responder" al trattamento. Generalmente si fa ricorso a questo tipo di condivisione del rischio per medicinali che presentano un grado di incertezza maggiore in termini di efficacia. Il PbR è la procedura che meglio rappresenta la condivisione del rischio e che meglio si applica alle "targeted therapy" o a quelle indicazioni che interessano specifici sottogruppi di pazienti ben delineati dal punto di vista clinico.
	Success Fee (SF)	Si basa sul concetto del PbR ma "al contrario", prevede cioè un pagamento a posteriori del costo totale del farmaco nel caso di successo terapeutico.
Accordi di carattere finanziario	Cost Sharing (CS)	Applicazione di uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia (in alcuni casi anche del 100%) per tutti i pazienti eleggibili al trattamento.
	Capping (o Payback)	Rimborso, da parte dell'Azienda farmaceutica, del costo totale del medicinale laddove il numero di confezioni erogate supera le quantità stabilite dall'accordo negoziale.

Tabella 3. Rimborsi ottenuti dalla Regione Veneto nel 2016 per farmaci oncologici ed oncoematologici²⁹

Farmaco	Spesa tot anno 2016	Rimborso anno 2016	% rimborso sulla spesa totale
Trastuzumab (Herceptin®)	€ 17.404.608	€ 23.028	0,1%
Bevacizumab (Avastin®)	€ 15.103.407	€ 1.157.637	7,7%
Bortezomib (Velcade®)	€ 6.512.813	€ 43.739	0,7%
Abiraterone (Zytiga®)	€ 6.357.132	€ 557.943	8,8%
Sunitinib (Sutent®)	€ 5.361.097	€ 247.649	4,6%
Dasatinib (Sprycel®)	€ 4.308.556	€ 33.006	0,8%
Everolimus (Afinitor®)	€ 4.103.636	€ 229.782	5,6%
Azacitidina (Vidaza®)	€ 3.449.048	€ 71.789	2,1%
Trastuzumab-Emtansine (Kadcyla®)	€ 3.295.637	€ 297.743	9,0%
Gefitinib (Iressa®)	€ 2.536.990	€ 14.456	0,6%
Cetuximab (Erbix®)	€ 2.492.670	€ 21.771	0,9%
Brentuximab (Adcetris®)	€ 2.335.355	€ 50.045	2,1%
Sorafenib (Nexavar®)	€ 2.100.112	€ 61.883	2,9%
Trabectedina (Yondelis®)	€ 1.596.069	€ 137.883	8,6%
Altri	€ 17.198.134	€ 290.677	1,7%
Totale	€ 94.155.264	€ 3.239.031	3,4%

Riferimenti Bibliografici

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *L'uso dei farmaci in Italia: rapporti OsMed 2011-2016*. Disponibili al sito: www.aifa.gov.it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia (accesso verificato il 12.08.2018).
2. Legge n. 232 dell'11.12.2016. *Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019*. GU n.297 del 21.02.2016 (S.O. n. 57).
3. Determina AIFA 1535/2017. *Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232*. GU n. 80 del 05.04.2017
4. IMS Institute. EvaluatePharma. *World Preview 2017, Outlook to 2022*. Disponibile al sito: info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf (accesso verificato il 12.08.2018).
5. Gyawali B, Kathmandu S, Prasad NV. *Same data: different interpretations*. J Clin Oncol 2016; 34(31): 3729-32.
6. Wilson MK, Karakakis K, Oza AM. *Outcomes and endpoints in trial cancer treatment: the past, present and future*. Lancet Oncol 2015; 16:e32-42.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. *New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer 2009; 5(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
8. Rustain L, Morgan MD, Ross Camidge D. *Reviewing RECIST in the era of prolonged and targeted therapy*. J of Thoracic Oncology; 13(2): 154-64. /doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.015].
9. Prentice RL. *Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria*. Stat Med 1989; 8:431-440.
10. Booth CM, Eisenhauer EA. *Progression free survival: meaningful or simply measurable?* J Clin Oncol 2012; 10:1030-33.
11. Prasad V, Kim C, Burotto M et al. *The strength of association between surrogate endpoints and survival in oncology. A systematic review of trial-level-meta-analyses*. JAMA Intern Med 2015; 1389-98. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829.
12. Amardottir A, Hasijer-Ruskamp F, Straus S et al. *Additional safety risk to exceptionally approved drugs in Europe*. Br J Clin Pharmacol 2011;72:490-9.
13. Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK et al. *Characteristics of oncology clinical trials: insights from a systematic analysis of ClinicalTrials.gov*. JAMA Intern Med 2013;173 (11):972-979.
14. Pace J, Ghinea N, Kerridge I et al. *Demands for access to new therapy: are alternative to accelerate access?* BMJ 2017;359:j4494 doi: 10.1136/bmj.4494.
15. Senuga B, Sterling L, Wang L et al. *Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials*. J Clin Oncol 2010;29:174-85.
16. Chen YP, Liu X, Lv JW. *Publication status of contemporary oncology randomized controlled trials worldwide*. Eur J Cancer Eur J Cancer 2016 Oct;66:17-25. doi:10.1016.
17. Light DW, Kantarjian H. *Market spiral pricing of cancer drugs*. Cancer 2013;119(22):3900-3902.
18. Courtney D, Huseyin N, Gurpinar E et al. *Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approval 2009-13*. BMJ 2017;359:j4530.
19. Sentenza del Consiglio di Stato n. 04546/2017 del 29.09.2017. Disponibile al sito: www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/wcm/idc/groups/public/documents/document/mday/ntc3/~edisp/bk2fpr2ghlus5c4ijwb5muiqpy.html (accesso verificato il 12.08.2018).
20. Chery NL, Sullivan R, Dafni U et al. *A standardised, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*. Annals of Oncology 2015; 26:1547-73 doi:10.1093/annonc/mdv249.
21. Schnipper LE, Davision NE, Wollins DS et al. *American Society of Clinical Oncology Statement (ASCO): a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options*. J Clin Oncol 2015; 33:2563-77.
22. Chery NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1*. Ann Oncol 2017; 1;28(10):2340-66 doi: 10.1093/annonc/mdx310.
23. Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. *Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approval 2009-2013*. BMJ 2017; 359:j4530. doi: 10.1136/bmj.j4530.
24. Coehen D. *Cancer drugs: high price, uncertain value*. BMJ 2017. 359:j4543. doi: 10.1136/bmj.j4543.
25. Kim C, Prasad V. *Cancer drugs approved on the basis of a surrogate endpoint and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approval*. JAMA Internal Med 2015; 175(2):1992-94.
26. Garrison LP, Towse A, Briggs A et al. *Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force*. Value Health 2013; 16(5):703-19. doi: 10.1016/j.jval.2013.04.011.
27. Martini N, Jommi C, Labianca R et al. *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. Disponibile al sito: www.acmed.org/pdf/moma_online.pdf (accesso verificato il 12.08.2018).
28. Agenzia Italiana del Farmaco. *Elenco dei farmaci innovativi*. Disponibile al sito: www.agenziafarmaco.gov.it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi-0 (accesso verificato il 12.08.2018).
29. Blasi R, Fantelli V, Andretta M, Scroccaro G. *Analisi della spesa e dei rimborsi relativi ai farmaci ad elevato impatto economico nella Regione del Veneto. Anno 2016*. HTA Focus 2017; 4(2):74-83. doi:10.23753/htafocus2017.02.010.
30. Bach PB. *Indication specific pricing for cancer drugs*. JAMA 2014; 312(16):1629-30.

II PUNTO SULLE DIETE PRIVE DI GLUTINE

TRA EVIDENZA, MODA E BUSINESS

L.Bozzini

Implicazioni psicologiche, sociali ed economiche dell'uso e dell' abuso di diete gluten-free

Farmacista
Verona

Celiachia

La Celiachia è un'enteropatia cronica dell'intestino tenue, immunomediata, scatenata dall'esposizione al glutine alimentare in individui geneticamente predisposti, caratterizzata da specifici autoanticorpi anti-transglutaminasi tissutale (anti-tTG2), endomisio e/o peptide gliadina deamidata¹. In passato considerata una condizione gastrointestinale relativamente rara, a carico esclusivamente di bambini bianchi, di fatto può insorgere a qualsiasi età e colpire individui praticamente di qualsiasi razza².

La malattia celiaca fu descritta per la prima volta da Samuel Gee nel 1887 nel corso di una conferenza al Great Ormond Street Hospital di Londra, mentre nel 1940 il pediatra olandese Willem Dicke, operante nell'ospedale pediatrico di Utrecht, ipotizzò che la farina di frumento fosse il possibile agente scatenante della patologia.

L'epidemiologia, la presentazione clinica, la fisiopatologia e la gestione della malattia sono cambiate rispetto alla sua descrizione iniziale. Esistono dati indiscutibili che la celiachia è una malattia autoimmune innescata dall'ingestione di glutine presente nei cereali in individui geneticamente predisposti.

La prevalenza della celiachia nella popolazione generale è dell'1%, con differenze regionali (Tabella 1 e 2). La celiachia può colpire qualsiasi organo o tessuto dell'organismo². Non esiste un trattamento farmacologico specifico di tale condizione; l'unica possibilità di cura è costituita dall'adesione per tutta la vita ad una dieta rigorosamente priva di glutine.

Sono ammessi solo alimenti e bevande con un contenuto di glutine inferiore a 20 parti per milione (ppm). La dieta priva di glutine guarisce l'atrofia dei villi nell'intestino tenue, causando la risoluzione dei sintomi. Seguire la dieta priva di glutine aiuta anche a prevenire complicazioni future, tra cui tumori maligni.

Tabella 1. Prevalenza della celiachia nella popolazione generale²

Popolazione generale	Prevalenza %	Popolazione generale	Prevalenza %
Algeria	5,6	Libia	0,8
Argentina	0,6	Nuova Zelanda	1,2
Australia	0,4	Paesi Bassi	0,5
Brasile	0,5	Portogallo	0,7
Burkina Fasu	0	Regno Unito	0,9-1,5
Egitto	0,5	Russia	0,2
Finlandia	1-2,4	Spagna	0,3-1,4
Germania	0,2	Stati Uniti	0,3-0,9
India	0,3-1	Svezia	0,5-2,9
Iran	0,5-1	Tunisia	0,6
Irlanda	0,8	Turchia	0,6-1
Italia	0,9-1	Media (pesata)	1

Tabella 2. Prevalenza della celiachia in gruppi a rischio²

Gruppi a rischio	Prevalenza %	Gruppi a rischio	Prevalenza %
Diabete di tipo 1	3-12	Sindrome di Williams	9,5
Tiroidite autoimmune	3	Deficit di IgA	3
Epatite autoimmune	13,5	Nefropatia da IgA	4
Sindrome di Down	5,5	Artropatia idiopatica giovanile	1,5-2,5
Sindrome di Turner	6,5		

Sensibilità al glutine non celiaca (NCGS).

Descritta per la prima volta nel 1981³, è un termine generico usato per descrivere una sindrome caratterizzata da una vasta gamma di sintomi intestinali, extraintestinali, o di entrambi i tipi, conseguenti ad ingestione di alimenti contenenti glutine, in soggetti non affetti da celiachia né da allergia al frumento, con miglioramento quando essi sono rimossi dalla dieta².

La frequenza di questa sindrome non è nota a causa della mancanza di biomarker convalidati, ma si ritiene sia più frequente della malattia celiaca². Secondo alcuni autori, potrebbe essere tra lo 0,55 e il 6%⁴.

Attualmente una dieta rigorosamente priva di glutine rappresenta l'unico trattamento disponibile della NCGS e va raccomandata come per un paziente affetto da celiachia. È possibile che tale condizione possa essere transitoria⁴, per cui alcuni esperti raccomandano che una dieta gluten-free sia seguita per un dato periodo, ad esempio 12-24 mesi, prima di testare nuovamente la tolleranza al glutine², reintroducendo in modo controllato alimenti che lo contengono.

Può essere indicato un monitoraggio nutrizionale dei pazienti al fine di evitare una dieta troppo ricca di grassi o zuccheri, spesso risultante dal consumo esclusivo di prodotti gluten-free, ed evitare carenze di vitamine, oligoelementi e minerali; si consiglia pertanto che i soggetti con diagnosi di NCGS siano seguiti da specialisti in materia (gastroenterologi, dietologi)².

Attualmente non esistono esami di laboratorio o istologici in grado di evidenziare questo tipo di sensibilità al glutine, per cui la diagnosi può essere fatta solo per esclusione. Abbastanza spesso i pazienti eseguono un'autodiagnosi e iniziano una dieta priva di glutine senza consultare un medico. Numerosi studi sono attualmente in corso per valutare altri possibili metodi di trattamento della sensibilità al glutine non celiaca⁶.

Allergia al grano (frumento)

Terzo disturbo legato al glutine, è definita come reazione avversa su base immunologica a proteine del grano mediata dai linfociti T helper di tipo 2. Tipicamente si presenta poco dopo l'ingestione di grano, riportato anche in tabella. ^{2,5} La *Tabella 3* riporta le principali somiglianze e differenze tra le tre sindromi.

Tabella 3. Somiglianze e differenze tra celiachia, NCGS e allergia al grano⁴

	Malattia celiaca	NCGS	Allergia al grano
Intervallo tra esposizione al glutine e comparsa dei sintomi	Giorni - settimane	Ore - giorni	Minuti - ore
Fisiopatologia	Autoimmunità (Immunità adattativa)	Immunità innata	Immunità IgE-mediata
HLA DQ2 e/o DQ8	Presenti	Presenti o assenti	Presenti o assenti
Auto-anticorpi	Quasi sempre presenti	Sempre assenti	Sempre assenti
Enteropatia (biopsia)	Quasi sempre presente	Sempre assente	Sempre assente
Segni e sintomi	Dolori addominali Diarrea Gonfiore Dermatite erpetiforme Mialgie e artralgie Perdita di peso Ritardo di crescita Atassia Turbe del sonno Turbe della concentrazione	Dolori addominali Diarrea Stipsi Gonfiore Nausea Vomito Rash cutaneo Prurito Affaticamento Mialgie e artralgie Cefalea	Dolori addominali Diarrea Vomito Orticaria Angioedema Shock anafilattico
Complicazioni	Sprue refrattario Colite ulcerosa Enteropatia associata a linfoma T	Non conosciuti	Shock anafilattico
Comorbidità	Diabete di tipo 1 Tiroidite auto-immune	Sindrome colon irritabile Depressione	No

Il boom delle diete prive di glutine

Il consumo di alimenti senza glutine è significativamente aumentato negli ultimi 30 anni. Nel 2016, sono stati spesi negli USA più di 15,5 miliardi di dollari per l'acquisto al dettaglio di prodotti di questo tipo, il doppio di quanto speso nel 2011⁷.

Il mercato dei prodotti gluten-free in Italia vale 320 milioni di euro, ma solo 215 vengono spesi dai pazienti con diagnosi di celiachia. Sono circa 6 milioni gli italiani "falsi celiaci" che - stando ai dati Nielsen diffusi dall'Associazione Italiana Celiachia - sprecano ogni anno oltre 100 milioni di euro per alimenti di cui non hanno bisogno⁸.

La vertiginosa crescita della popolarità di diete e di alimenti senza glutine è stata influenzata ed alimentata da molteplici fattori, tra cui una forte pubblicità mediatica, soprattutto quando promossa da personaggi famosi, un marketing aggressivo di fabbricanti e distributori, articoli della letteratura scientifica e laica sui presunti benefici clinici correlati all'esclusione del glutine. Quale conseguenza di tutto ciò,

“Una gran massa di persone sane ha aderito al Gluten-Free senza una diagnosi medica in grado di accertarne la necessità”

nella convinzione della sua utilità immediata per la salute, o della prevenzione di malattie future, o comunque della possibilità di guadagnare benessere. Nonostante il forte interesse da parte della cultura popolare, la letteratura medica relativa all'argomento è piuttosto scarsa.

I dati scientifici attualmente disponibili non permettono di raccomandare la dieta senza glutine per la popolazione generale, in quanto non vi è evidenza scientifica che sia benefica negli individui non-sintomatici non celiaci⁹.

Ciò nonostante, l'impiego di alimenti senza glutine è stato proposto e adottato da milioni di individui per prevenire o migliorare i sintomi gastrointestinali e/o sistemici in numerose condizioni: patologia cardiovascolare, perdita di peso, schizofrenia,

malattie allergiche e atopiche, fibromialgie, sindrome dell'intestino irritabile, diabete di tipo 1, enteropatia associata all'HIV, tiroidite, disturbi neurologici come l'atassia da glutine e la sclerosi multipla, e altre.

Secondo documentazioni via via crescenti, lungi dal fornire benefici alla salute per le persone che non ne hanno necessità, le diete prive di glutine possono rappresentare anche rischi per la salute.

Di seguito sono brevemente prese in esame alcune condizioni per le quali è stato suggerito l'impiego di diete gluten-free.

Patologia cardiovascolare

Un argomento chiave tra gli aderenti alle diete gluten-free è l'idea che il glutine possa promuovere l'infiammazione anche nelle persone senza celiachia, e che la sua eliminazione sia in grado di ridurre l'aterosclerosi e la conseguente morbidità cardiaca.

A sostegno di tale credenza, uno studio randomizzato del 2008 in soggetti vegani con artrite reumatoide era giunto a concludere che una dieta gluten-free era in grado di indurre una diminuzione dei livelli di LDL e di LDL ossidati e di generare anticorpi naturali ateroprotettivi nei confronti della fosforilcolina¹⁰.

Un articolo pubblicato nel 2017 su BMJ ha testato direttamente questa ipotesi a partire da un ampio pool di dati dietetici autosegnalati in ricerche denominate *Nurses Health Study* e *Health Professionals Follow-up Study*¹¹. Osservando più di 100.000 partecipanti senza celiachia nel corso di 26 anni di follow-up, 2431 donne e 4098 uomini hanno sviluppato cardiopatia ischemica.

Tra chi consumava meno glutine si è registrata un'incidenza di cardiopatia ischemica di 352 eventi ogni 100.000 anni-persona; tra chi consumava più glutine c'era un'incidenza di 277 eventi ogni 100.000 anni-persona. Dopo un aggiustamento per fattori di rischio noti, non si è rilevata alcuna associazione significativa tra consumo stimato di glutine e rischio di cardiopatia ischemica.

Dopo un aggiustamento supplementare sulla base del consumo di cereali raffinati, il consumo di glutine stimato era addirittura associato a un rischio inferiore di cardiopatia ischemica. In conclusione, è stato palesemente dimostrato che una dieta priva di glutine non necessariamente rappresenta un fattore di protezione cardiaca, mentre può essere in qualche modo dannosa per la salute, dal momento che può comportare una riduzione dell'assunzione di cereali integrali, che invece sono associati a benefici cardiovascolari^{11, 12, 13}.

Malattie muco cutanee

Numerose sono le malattie mucocutanee associate, in vario modo, alla celiachia o alla NCGS. Esse sono state classificate in: malattie autoimmuni, malattie allergiche, malattie infiammatorie e malattie miste. Tutte queste possono essere classificate ancora in malattie associate con la celiachia, malattie migliorate da una dieta priva di glutine e quelle occasionalmente associate a celiachia.

Tra le malattie autoimmuni cutanee l'unica per la quale sia stata dimostrata un'associazione alla malattia celiaca è la dermatite erpetiforme che può presentarsi in circa il 10% dei pazienti celiaci.¹⁵ Altre malattie dermatologiche che si è proposto migliorino in seguito a dieta priva di glutine sono: alopecia areata, afte, glossite, vasculite cutanea, orticaria cronica e dermatite atopica^{14,15}. Le segnalazioni si basano su piccoli studi o dati aneddotici.

Disturbi reumatologici

La **fibromialgia** condivide alcuni sintomi con l'intolleranza al glutine (Tabella 3). Studi di dimensioni piuttosto ridotte hanno segnalato miglioramenti clinici di tale patologia dopo l'introduzione di diete prive di glutine^{16,17}.

In particolare, in uno studio, 75 pazienti con fibromialgia e alcuni dei potenziali sintomi gastrointestinali o extraintestinali probabilmente correlati all'ingestione di glutine, sono stati randomizzati a ricevere una dieta senza glutine o ipocalorica (≤ 1500 kcal/giorno) per 24 settimane¹⁷.

Entrambe le diete hanno comportato un miglioramento della condizione in entrambi i gruppi, anche se non è stata osservata nessuna differenza significativa sul grado di intensità dei sintomi mediante punteggio^{7,17}.

Sono necessari ulteriori studi per confermare questa relazione. Per quanto concerne l'artrite reumatoide, modificazioni del regime dietetico a favore di diete gluten-free sono comunemente praticate dai pazienti nonostante la mancanza di prove su questo argomento¹⁸.

Disturbi neurologici e psichiatrici

È stato suggerito che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti con **schizofrenia**, presentano livelli più elevati di autoanticorpi antigliadina, ipotizzando un legame tra questi anticorpi e alcune malattie psichiatriche^{7,19}.

Da parte di altri autori è stato riportato che si riscontra una riduzione nei sintomi della schizofrenia quando il glutine è escluso dalla dieta^{7,20,21}. Studi e revisioni successive hanno però messo in discussione questi dati giungendo a smentire l'effetto di diete gluten-free sui sintomi della schizofrenia^{7,22,23}.

Ansia e depressione possono essere ricondotte ad una malattia celiaca non trattata. Questi disturbi generalmente migliorano quando il trattamento è iniziato, ma a volte possono persistere e richiedono una gestione specifica²⁴.

In caso di NCGS, una esposizione al glutine di breve durata potrebbe indurre segni di depressione²⁵ e potrebbe dare spiegazione al perché alcuni pazienti affermano di sentirsi meglio con una dieta priva di glutine, comunque senza miglioramento dei sintomi digestivi¹⁸.

La dieta senza glutine è stata proposta anche nel trattamento dell'**autismo**, a partire da una teoria che suggeriva che il glutine e la caseina svolgano un ruolo nella sua patogenesi. Una revisione Cochrane ha concluso, tuttavia, che le prove a questo riguardo sono attualmente deboli e contraddittorie, e sono necessari studi ulteriori su vasta scala²⁶.

Endometriosi e dolore pelvico cronico

Due studi condotti in Italia hanno valutato gli effetti di una dieta senza glutine in donne con endometriosi e dolore pelvico cronico, giungendo a concludere che in entrambi è dimostrato un miglioramento dei punteggi del dolore dopo

l'implementazione di una dieta gluten-free di 6 e 12 mesi^{7,27,28}. Non esiste comunque al momento un'evidenza scientifica di una correlazione certa che suggerisca la necessità di eliminare dalla dieta il grano e tutti i prodotti contenenti glutine.

Perdita di peso

Nonostante la popolarità della dieta senza glutine e le assicurazioni di celebrità e vip sulla sua efficacia per la perdita di peso, non esistono dati nella popolazione generale. Si sa invece che, nella celiachia, un'aderenza rigorosa a una dieta priva di glutine può migliorare l'indice di massa corporea, anche se la sua normalizzazione non sempre è osservata dal momento che una percentuale significativa di pazienti celiaci in dieta gluten-free sono in sovrappeso od obesi.

Ciò può essere dovuto in parte al maggiore assorbimento di nutrienti associati alla guarigione del rivestimento intestinale mentre si segue una dieta priva di glutine. E' importante sottolineare che gluten-free non significa necessariamente a basso contenuto energetico, e ciò perché alcuni prodotti senza glutine presentano di fatto un valore energetico superiore rispetto ai corrispondenti alimenti che lo contengono.

Va infine ricordato che una dieta priva di glutine può essere carente in cereali integrali e fibre, entrambi i quali hanno dimostrato di essere inversamente associati all'indice di massa corporea²⁹.

Sport

Molti atleti, anche famosi, evitano il glutine allo scopo di migliorare le loro prestazioni fisiche. In uno studio del 2015 basato su un questionario³⁰, è stato valutato il comportamento di 910 atleti non celiaci, riscontrando che il 41% di essi, non è chiaro seguiva una dieta priva di glutine.

Erano per lo più sportivi praticanti attività di resistenza, impegnati cioè in sport prolungati ed impegnativi, specie a livello amatoriale. Tuttavia, tra di loro erano presenti anche diciotto medaglie olimpiche o mondiali.

La maggioranza pensava di migliorare il proprio livello di prestazione (56,3%) e ridurre i disturbi gastrointestinali e la stanchezza (61,1%) che ritenevano associati all'ingestione di glutine.

La principale fonte di informazioni degli intervistati era costituita da internet (28,7%), seguita da allenatori (26,2%) e da altri atleti (17,4%), mentre il consiglio dei medici era quasi nullo (0,5%). Sebbene l'auto-convincimento possa di per sé migliorare le prestazioni di un atleta (tra l'1 e il 3% secondo alcuni autori) con un effetto placebo, non esistono prove basate su dati attendibili su questo argomento.

Rischi da tenere in considerazione con l'uso delle diete gluten-free

Squilibri nutrizionali

E' un dato di fatto che le diete senza glutine possano esporre quanti le utilizzano, obbligatoriamente o per scelta in vario modo indotta, a scompensi nutrizionali per eccesso o per difetto, che devono essere sempre considerati nella composizione complessiva della dieta.

In una review su tale problema, firmata da un gruppo italiano, vengono individuati i principali rischi: da un lato, l'aumento dell'apporto di calorie, carboidrati semplici, grassi totali e saturi; dall'altro, una ridotta assunzione di fibre, ma anche di vitamine (folati, vitamina D, vitamina B6 e B12) e minerali (zinco, magnesio, ferro, calcio)^{31,32}.

Tali squilibri nutrizionali devono essere monitorati e corretti dal momento che le conseguenze a lungo termine sono potenzialmente rilevanti. Sono citate quelle più evidenti: l'alimentazione senza glutine è caratterizzata da indice e carico glicemico elevati, che aumentano il rischio di sovrappeso e obesità. Nei pani aglutinati, per esempio, il minore contenuto di proteine (rispetto ai pani con glutine), è in genere accompagnato da un maggiore apporto di grassi saturi.

Magnesio, calcio, zinco (negli uomini a dieta senza glutine) e ferro (nelle donne a dieta senza glutine) sono i minerali la cui carenza si fa sentire: soffre di anemia ferropriva una percentuale compresa tra il 28 e il 50% dei soggetti che seguono un'alimentazione senza glutine. Quanto alla carenza di vitamine, gli Autori raccomandano, ai soggetti che consumano cereali senza glutine, di rispettare l'indicazione ad assumere 5 porzioni di frutta e verdura al giorno^{31,32}.

L'altra grossa preoccupazione per quanti seguono una dieta gluten-free è rappresentata da una minore assunzione di fibre alimentari, particolarmente critica dato il legame accertato tra l'assunzione di fibre e la riduzione del rischio di cancro al colon e di malattia cardiovascolare. Inoltre è noto il ruolo delle fibre nel ridurre lo sviluppo del diabete^{12,33}.

Esposizione metalli pesanti

Un rischio emergente delle diete prive di glutine è la potenziale esposizione di chi le utilizza a metalli pesanti e ad altri contaminanti, con effetti dannosi per l'organismo. In uno studio pubblicato di recente i ricercatori hanno esaminato il database del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) confrontando il sangue e l'urina dei partecipanti che seguivano una dieta priva di glutine (115), in quanto celiaci, rispetto a coloro che seguivano diete con glutine (11.239)³⁴.

E' emerso che quanti seguivano diete gluten-free presentavano concentrazioni significativamente maggiori di arsenico totale nelle urine e di mercurio, piombo e cadmio nel sangue³⁴. La presenza di tali metalli nell'organismo aumenta il rischio di malattie croniche e pone un possibile rischio cancerogeno.

Da parte dei ricercatori si suppone che all'origine di tale fenomeno sia il consumo di riso, di cui i celiaci fanno largo impiego, in quanto in grado di concentrare molti minerali e oligoelementi presenti nell'acqua³⁴.

Devono comunque essere condotte ulteriori ricerche per ottenere dati più solidi per conoscere se i risultati di tale indagine possano avere ricadute cliniche a lungo termine.

Costo delle diete gluten-free

La moda del "senza glutine", dopo quelle del "biologico", del "naturale" e del "vegano", rappresenta un mercato in grande espansione, favorita dalle cause in precedenza ricordate.

Vale la pena qui ricordare anche il business che sta dietro alle migliaia di diete prive di glutine, immesse sul mercato dalle aziende della filiera alimentare con costi decisamente maggiorati rispetto a quelli dei prodotti con glutine.

Un'indagine del 2015 sugli alimenti gluten-free disponibili nei supermercati del Regno Unito ha rilevato che erano quattro volte più costosi dei corrispettivi con glutine^{12,35}.

Uno studio austriaco pubblicato lo stesso anno ha riferito che i cereali e i prodotti da forno senza glutine costano, in media, il doppio degli stessi prodotti contenenti glutine^{12,36}. Secondo Consumer Reports, tali divari di costo sono riscontrabili anche negli Stati Uniti, dove è stato evidenziato che gli alimenti senza glutine costavano almeno il doppio dei prodotti contenenti glutine³⁷.

Da tenere presente che, oltre all'aumento dei costi finanziari delle diete senza glutine, esistono altri costi più difficili da quantificare, come quelli che si riflettono sugli impatti psicologici e sociali delle persone.

I caratteri tipici e piacevoli dei cibi sono percezioni potenti e radicate, assimilate dagli individui e nella società in generale. Le diete gluten-free richiedono una dedizione persistente a cibi e ad uno stile di vita contenuti e limitati, che possono contribuire ad un isolamento e a un impatto psicosociale negativo, ingiustificato in chi di tali cibi non ne ha necessità.

Riferimenti Bibliografici

1. Ludvigsson JF et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62:43-52
2. Leonard MM et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity - A review. *JAMA*. 2017; 318:647-56
3. Cooper BT et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1981; 81:192-194
4. Fasano A et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
5. Sapone A et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13
6. Igbinedion SO et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol*. 2017; 23:7201–7210
7. Niland B et al. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 14:82-91
8. AIC - Associazione Italiana Celiachia – Settimana Italiana della Celiachia – Comunicato stampa. In <http://www.celiachia.it/COMUNICAZIONE/Comunicazione.aspx?SS=110&M=1524>. Accesso Maggio 2018
9. Rostami K et al. Gluten-Free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. *Nutrients*. 2017; 8;9(8). pii: E846. doi: 10.3390/nu9080846
10. Elkan AC et al. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R34
11. Lebwohl B et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1892
12. Five reasons to avoid going gluten-free (If you don't have celiac disease – *Medscape* – Feb 15, 2018. In <https://www.medscape.com/viewarticle/892520>
13. Biblioteca Alessandro LiberatiAL Lazio - Glutine: un falso nemico, in assenza di celiachia? In <http://bal.lazio.it/notizie/glutine-un-falso-nemico-in-assenza-di-celiachia/>.
14. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. In <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/atopy>
15. Centro studi GISED – Glutine e malattie della Pelle. In http://www.centrostudigised.it/glutine_e_malattie_della_pelle.html. Accesso Maggio 2018
16. Isasi C et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: A description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2014;34:1607-12
17. Slim M et al. The effects of a gluten-free diet versus a hypocaloric diet among patients with fibromyalgia experiencing gluten sensitivity-like symptoms: a pilot, open-label randomized clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51:500-507
18. Coattreuc Y et al. Bienfaits du regime sans gluten: mythe ou réalité. *Rev Med Suisse* 2015; 11:1878-85
19. Cascella NG et al. Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 2013; 39:867–871
20. Dohan et al. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. *Br J Psychiatry*. 1969; 115:595–596
21. Dohan FC et al. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry*. 1973;130 :685–688
22. Osborne M et al. Lack of effect of a gluten-free diet on neuroleptic blood levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1982;17: 627–629
23. Vlissides DN et al. A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry*. 1986;148:447–452
24. Gibson PR et al. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015; 148:1158–1174.e4
25. Wahnschaffe U ecc.. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2001; 121:1329–1338
26. Millward C et al Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003498. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003498
27. Marziali M et al. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*. 2012;67::499–504
28. Marziali M, et al. Role of gluten-free diet in the management of chronic pelvic pain of deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22:S51–S52
29. Gaesser GA et al. Gluten-Free Diet: Imprudent dietary advice for the general population? *J Acad Nutr Diet*. 2012;112 :1330-3
30. Lis DM et al. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015; 25: 37-45
31. Vici G et al. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016; 35:1236-1241
32. NFI - Nutrition Foundation of Italy. L'alimentazione senza glutine, scelta obbligata per i soggetti celiaci, espone a squilibri nutrizionali, tra cui scarso apporto di fibre, vitamine e minerali. In <http://www.nutrition-foundation.it/homepage.aspx>. Accesso Maggio 2018
33. Nishida C et al. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004;7:245-250
34. Raehsler SL et al. Accumulation of heavy metals in people on a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16:244-251. doi: 10.1016/j.cgh.2017.01.034. Epub 2017 Feb 20
35. Burden M et al. Cost and availability of gluten-free food in the UK: in store and online. *Postgrad Med J*. 2015; 91:622-626
36. Missbach B al. Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. *PeerJ*. 2015;3:e1337
37. 6 Truths about a gluten free diet In <https://www.consumerreports.org/cro/magazine/2015/01/will-a-gluten-free-diet-really-make-you-healthier/index.htm>. Accesso maggio 2018

FEBUXOSTAT E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

P.Maimone ADENURIC®

Classe A RR

Farmacista Nota AIFA 91

Verona

Testo tratto e tradotto da Public Citizen _21 Giugno 2018

La FDA dovrebbe ritirare dal mercato il farmaco per la gotta doppiamente respinto ; L'agenzia possiede prove evidenti che il farmaco aumenta il rischio di morte.

WASHINGTON, D.C. - La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti dovrebbe immediatamente ritirare dal mercato il febuxostat, farmaco ampiamente usato per la gotta, perché espone a rischi gravi - alcuni mortali - senza alcun particolare beneficio, ha detto oggi Public Citizen in una petizione presentata all' Agenzia Americana.

Ci sono "prove schiaccianti che i gravi danni cardiovascolari del febuxostat superano qualsiasi presunto beneficio clinico", si legge nella petizione. Il fatto di lasciarlo sul mercato procurerebbe "ulteriori danni prevenibili" ai pazienti. Febuxostat è venduto da Takeda Pharmaceuticals America con il marchio Uloric®.

I primi studi clinici condotti sul febuxostat, prima dell'approvazione da parte della FDA, hanno evidenziato la correlazione tra l'uso del farmaco ed un possibile aumento del rischio di gravi eventi avversi cardiovascolari, tra cui infarto, ictus e morte.

La FDA ha respinto per due volte l'approvazione del farmaco per problemi di sicurezza, prima della sua approvazione nel 2009, a condizione che il produttore conducesse un ampio studio clinico randomizzato post-marketing per valutare ulteriormente i rischi cardiovascolari.

Nel decennio successivo, il farmaco "è stato aggressivamente commercializzato e prescritto a centinaia di migliaia di pazienti ... che non erano consapevoli dei potenziali rischi", si afferma nella petizione di Public Citizen. Takeda ha riportato vendite di febuxostat negli Stati Uniti, dal 2012 al 2017, per un importo di 1,9 miliardi di dollari. In un anno (fine giugno 2015), ci sono stati per Uloric®, 1,3 milioni di prescrizioni negli Stati Uniti, rendendolo la 46 ° specialità medicinale più prescritta negli USA in quel momento.

"Prima che la FDA approvasse il febuxostat, vi erano evidenze preoccupanti che suggerivano fortemente che il farmaco aumenti il rischio di gravi eventi avversi cardiovascolari e di morte;

l'agenzia avrebbe dovuto chiedere che uno studio clinico adeguatamente progettato per valutare i rischi cardiovascolari da febuxostat fosse condotto prima, e non dopo l'approvazione", ha detto il Dr. Michael Carome, direttore del Public Citizen's Health Research Group.

"I risultati dello studio post-marketing commissariato dalla FDA forniscono ora un'ulteriore prova di alta qualità del nesso causale tra il trattamento con febuxostat e l'aumento del rischio di morte, in particolare di morte per cause cardiovascolari".

I risultati dello studio clinico post-marketing¹, commissionato dalla FDA, sono stati infine pubblicati sul New England Journal of Medicine il 12 marzo 2018. Lo studio ha arruolato più di 6.000 pazienti con gotta che avevano una pregressa storia di gravi malattie cardiovascolari. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere febuxostat o l'allopurinolo.

Lo studio ha dimostrato che dopo 32 mesi, i soggetti che ricevevano febuxostat avevano una probabilità significativamente maggiore di morte per qualsiasi causa e per cause cardiovascolari. **(vedi tabella 1)*

È importante sottolineare che da questo studio post-marketing o da studi precedenti, non c'è alcuna evidenza del fatto che il febuxostat sia più efficace dell'allopurinolo nel prevenire attacchi acuti di gotta o altre complicanze clinicamente importanti associate alla gotta, obiettivo sostanziale per l'uso di tali trattamenti.

Tabella 1: *Risultati studio CARES*

ITT	Febuxostat N =3098 n.pz%	Allopurinolo N=3092 n.pz%	HR	IC 95%	P
Mortalità per tutte le cause	7.8%	6.4%	1,22	1,01-1,47	p= 0.04
Mortalità per cause Cardiovascolari	4.3%	3.2%	1,34	1,03-1,73	p= 0.03

"La FDA quasi certamente avrebbe negato l'approvazione del febuxostat se i dati di questo studio post-marketing, fossero stati disponibili al momento della presentazione iniziale del dossier ai regolatori.

E' evidente quale debba essere l'unica azione giustificabile per prevenire ulteriori decessi cardiovascolari: questo farmaco deve essere rimosso immediatamente dal mercato statunitense", ha detto Carome.

Riferimenti Bibliografici

1. White WB et al., **Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout.** N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210.

**Farmaci Teratogeni:
Farmaci contenenti Valproato**

Note informative importanti da AIFA del 6.08.2018

A seguito dell'ultima revisione sulla sicurezza condotta a livello europeo sui farmaci contenenti valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodio valproato e valpromide), l'AIFA ha comunicato **le nuove restrizioni d'uso e l'istituzione di un programma di prevenzione delle gravidanze**.

Nel 2014, le avvertenze e le restrizioni d'uso erano state rafforzate per minimizzare il rischio di malformazioni e disturbi dello sviluppo in bambini esposti in utero a valproato; nel timore che tali raccomandazioni non fossero risultate sufficientemente efficaci per aumentare la consapevolezza e ridurre i rischi, il PRAC ha rivalutato l'impatto di queste misure.

In sintesi:

- Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati. Per le donne in età fertile in terapia con Valproato potrebbe rendersi necessaria una rivalutazione clinica del trattamento per stabilire se i requisiti del Programma di prevenzione della gravidanza siano soddisfatti.
- I bambini esposti a Valproato in utero hanno un maggiore rischio di presentare gravi disturbi dello sviluppo (fino al 30-40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).

Nuove controindicazioni in gravidanza e per le donne in età fertile:

Nell'epilessia:

- Valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato;
- Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze

Nel disturbo bipolare:

- Valproato è controindicato in gravidanza;
- Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze ;

Considerazioni:

Per supportare gli operatori sanitari e le pazienti nell'evitare l'esposizione del valproato in corso di gravidanza, AIFA ha implementati diversi strumenti: *Carta per la paziente (all'esterno della confezione)*, *Guida per la paziente*, *Modulo annuale di accettazione del rischio*, *Guida per gli operatori sanitari* (prescrittori, farmacisti, altri operatori/enti coinvolti nella salute di donne in età fertile che usano valproato).

Il Farmacista a sua volta, dovrà garantire ad ogni dispensazione che venga consegnata la Carta per il paziente, rafforzando il messaggio sulla sicurezza, incluso il concetto di una contraccezione efficace.

La documentazione è disponibile in: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato>

Farmaci Teratogeni:

Retinoidi aggiornamento sulla teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici

Note informative importanti da AIFA del 3.09.2018

A seguito di una recente revisione approfondita, il PRAC (Comitato Europeo per la Valutazione dei Rischi nell'ambito della *Farmacovigilanza*) ha rafforzato le avvertenze sulla teratogenicità e sui disturbi neuropsichiatrici (depressione, ansia e alterazione dell'umore) riportati con l'utilizzo di farmaci contenenti retinoidi.

I farmaci contenenti retinoidi sono disponibili sia in **forme orali che topiche** e sono ampiamente utilizzati per trattare varie forme di acne, eczema cronico grave delle mani non rispondente ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione.

La tretinoina può anche essere usata per il trattamento della leucemia promielocitica, e il bexarotene è utilizzato nel trattamento delle manifestazioni cutanee dello stadio avanzato del linfoma cutaneo a cellule T.

Alla luce dei tali indicazioni oncologiche che richiedono cure specialistiche e della popolazione a cui sono destinati, si ritiene che le attuali misure siano appropriate e non sia necessaria l'implementazione di un piano di prevenzione della gravidanza (PPP).

La revisione ha anche valutato i dati disponibili sulla sicurezza dei **retinoidi topici** (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), sia sui rischi in gravidanza che per eventuali effetti neuropsichiatrici. I dati mostrano che l'esposizione sistemica a seguito di applicazione topica non è significativa ed è improbabile che questi prodotti posano provocare effetti avversi sul feto.

Tuttavia, si ritiene che un approccio precauzionale sul rischio teratogeno sia consigliabile e che l'uso di retinoidi topici debba essere controindicato durante la gravidanza e in donne che pianificano una gravidanza. Per quanto riguarda gli effetti neuropsichiatrici, essendo l'esposizione sistemica trascurabile, si ritiene improbabile che provochi un rischio di disturbo psichiatrico.

Considerazioni sul rischio teratogenico

I retinoidi orali sono altamente teratogeni e non devono essere usati in gravidanza

I retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina in donne potenzialmente fertili deve essere conforme alle condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP).

Prima di prescrivere acitretina, alitretinoina e isotretinoina discutere dei rischi correlati con la paziente, utilizzando i **materiale educativo** aggiornati.

Nelle donne in gravidanza e in quelle che pianificano una gravidanza, **anche i retinoidi topici sono controindicati**.

Considerazioni sugli effetti neuropsichiatrici

Si raccomanda che i pazienti che assumono retinoidi orali siano allertati della possibilità di soffrire di cambiamenti d'umore e del comportamento e che essi informino il proprio medico, se questo avviene.

Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti trattati con retinoidi orali con anamnesi di depressione e tutti i pazienti dovranno essere monitorati.

I pazienti trattati con retinoidi orali devono essere monitorati per segni di depressione e, se necessario, devono essere indirizzati ad un trattamento appropriato.

Il farmacista potrà dispensare il farmaco a base di retinoidi solo dopo essersi accertato della negatività documentata del test di gravidanza per una fornitura non superiore ai 30 giorni. La paziente dovrà essere informata sulla necessità di restituire le capsule inutilizzate e di non donare il sangue durante il trattamento con retinoidi.

Tale nota ed il materiale educativo è disponibile in: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-retinoidi-03092018>

G.U. E NORMATIVA REGIONALE dal 16.06.2018 al 09.09.2018

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

F. Schievenin

Sono stati individuati/aggiornati i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.

Farmacista
ULSS 1 Dolomiti

● **Apremilast (Otezla®)**: il farmaco, già indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica, risulta ora indicato anche per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a severa in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA) – G.U. n. 80 del 06.04.2018. Il Decreto regionale n.81 del 09.07.2018 **autorizza quindi anche i Centri di area dermatologica** alla prescrizione di apremilast **oltre a quelli di area reumatologica** già autorizzati con precedente decreto n. 77/2017, aggiornato dai decreti n. 105/2017, 24/2018, 58/2018 e 81/2018.

● **Lenalidomide (Revlimid®)**: il farmaco risulta ora indicato anche per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario – G.U. n. 119 del 24.05.2018. **Le UO individuate come centri autorizzati alla prescrizione sono** i centri di I, II e III livello stabiliti dal decreto n.72 del 30 maggio 2018 - Allegato A aggiornato dal Decreto n.82 del 9 luglio 2018.

● **Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)** indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD 22-positivi, recidivante o refrattaria. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di I livello stabiliti dal decreto n.72 del 30 maggio 2018 - Allegato A aggiornato dal Decreto n.82 del 9 luglio 2018.

● **Crizotinib (Xalkori®)**: il farmaco risulta ora indicato anche per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ROS1 in stadio avanzato.

Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione i centri di I livello HUB e i centri di II livello SPOKE già definiti nel decreto n.37 del 28 marzo 2017; la prescrizione da parte dei centri di II livello SPOKE potrà avvenire solo attraverso il **Piano di Cura Regionale condiviso con il Centro HUB.**

● **Atezolizumab (Tecentriq®)** indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con atezolizumab, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore EGFR o con tumori positivi per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare. **Sono individuati come centri prescrittori** i centri di I livello HUB e i centri di II livello SPOKE già definiti nel decreto n.37 del 28 marzo 2017; la prescrizione da parte dei centri di II livello SPOKE potrà avvenire solo attraverso il **Piano di Cura Regionale condiviso con il Centro HUB.**

● **Tedoglutide (Revestive®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da Sindrome dell'Intestino Corto SIC. **E' individuato come Centro autorizzato alla prescrizione** l'AO Padova (UOC Gastroenterologia). La prescrizione avverrà attraverso la compilazione delle **schede di prescrizione** di cui all'**Allegato A** (Prima prescrizione) e **Allegato B** (Prescrizioni successive alla prima), parti integranti del decreto n. 99 del 10.08.2018. Queste schede integrano con campi aggiuntivi e quindi sostituiscono le schede di prescrizione ospedaliera previste dalla determina AIFA n. 690 del 3 maggio 2018.

● **Bevacizumab (Avastin®)**: il farmaco risulta ora inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 anche per l'indicazione "trattamento della compromissione visiva dovuta ad edema maculare

diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40". Il decreto individua quali **Centri regionali autorizzati alla prescrizione**: le UO di Oculistica delle Strutture ospedaliere pubbliche della Regione Veneto identificate dalla DGR n.2122/2013 e successive integrazioni, l'UO di Oculistica dell'Ospedale Classificato "Sacro Cuore Don Calabria" di Negrar.

●**Pomalidomide (Imnovid®)**: il farmaco risulta ora inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 anche per l'indicazione (malattia rara) "amiloidosi a catene leggere (AL) in pazienti già trattati con terapia a base di bortezomib e di lenalidomide". Il decreto individua quali Centri regionali autorizzati alla prescrizione i Centri di riferimento sovra aziendali di I livello di cui all'allegato A del decreto n.82 del 9 luglio 2018.

●**Bortezomib (Velcade®) e Lenalidomide (Revlimid®)** per il trattamento dell'amiloidosi ai sensi della legge 648/96: il decreto individua quali Centri regionali autorizzati alla prescrizione i Centri di riferimento sovra aziendali di I livello di cui all'allegato A del decreto n.82 del 9 luglio 2018, fermo restando che, al fine di garantire la continuità terapeutica, i pazienti attualmente in trattamento presso altri Centri possano continuare a ricevere le prescrizioni da questi ultimi, fino alla conclusione della terapia.

●**Pizantrone (Pixuvri®)** per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin (LNH) a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari, non candidabili a trapianto e a quelli con debulking insufficiente in seguito al trattamento in II linea. Il decreto individua quali Centri regionali autorizzati alla prescrizione le UO dei Centri di livello I, II e III livello di cui all'allegato A del decreto n.82 del 9 luglio 2018.

●**Dinutuximab beta (Quarziba®)** indicato per il trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablattiva e trapianto di cellule staminali nonche' in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate. In pazienti con una storia clinica di malattia recidivante/refrattaria e in pazienti che non hanno

conseguito una risposta completa dopo una terapia di prima linea, Qarziba® dovrebbe essere associato a terapia con interleuchina-2 (IL-2). Il decreto individua quali Centri regionali autorizzati alla prescrizione l'UOC Oncoematologia Pediatrica dell'AO di Padova e l'UOC Oncoematologia Pediatrica dell'AOUI di Verona.

Decreto n. 81 del 09.07.2018

Decreto n. 82 del 09.07.2018

Decreto n. 84 del 09.07.2018

Decreto n. 97 del 10.08.2018

Decreto n. 99 del 10.08.2018

Decreto n. 100 del 10.08.2018

Decreto n. 102 del 10.08.2018

Decreto n. 105 del 05.09.2018

Legge 648/96

●A partire dal 05.06.2018 il medicinale **pomalidomide è inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "amiloidosi a catene leggere (AL) in pazienti già trattati con terapia a base di bortezomib e di lenalidomide".

●A partire dal 26.08.2018 il medicinale **octreotide a lunga durata d'azione è inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "rallentamento della progressione dell'insufficienza renale associata alla malattia del rene policistico autosomico dominante in adulti con CKD di stadio 4 e aumentato rischio di rapida progressione verso l'uremia terminale e terapia dialitica sostitutiva".

Determina del 24.05.2018 in G.U. n. 127 del 04.06.2018

Determina del 03.08.2018 in G.U. n. 197 del 25.08.2018

Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope

Il Decreto del Ministero della Salute del 25.06.2018 aggiorna le tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui il decreto del Presidente della Repubblica n. 309/90 e successive modificazioni.

Risultano aggiunti i seguenti medicinali nelle rispettive tabelle:

- **Allegato III bis:** medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard;
- **Tabella dei medicinali, sezione B:** alla voce "Medicinali di origine vegetale a base di cannabis", è inserito il doppio asterisco (**), previsto per i medicinali utilizzati per la terapia del dolore;
- **Tabella I:** sono state inserite le sostanze 4-MEC, 5F-APINACA, Butirfentanil, Etilone, MPA, ALFA-PVT, Bufedrone, Pentadrone.

Decreto del 25.06.2018 in G.U. n. 160 del 12.07.2018

Erogazione a carico del SSR dei sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia real-time non associati al microinfusore: definizione criteri e modalità.

Il Decreto del DG Area Sanità e Sociale n. 98 del 10.08.2018 definisce criteri e modalità per l' Erogazione a carico del SSR dei **sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) real-time** non associati al microinfusore rivolti a pazienti adulti e pediatrici affetti da diabete di tipo 1 con particolari necessità.

Questi sistemi consentono di visualizzare in tempo reale i valori glicemici e dispongono di sistemi di allarme per la ipo- e iper- glicemia, permettendo al paziente adattamenti terapeutici e provvedimenti correttivi estemporanei.

La loro rimborsabilità a carico del SSR è prevista solo per le indicazioni riportate nel paragrafo "**Criteri di eleggibilità dei pazienti**" contenuto nell' **Allegato A** al decreto.

Il paziente ritenuto candidabile al sistema CGM non associato al microinfusore dalla Struttura diabetologica di riferimento territoriale dell'AULSS di residenza viene inviato al Centro autorizzato alla prescrizione (Centri abilitati alla prescrizione dei microinfusori) per la visita di valutazione iniziale utilizzando il modello **Allegato B – Sezione 1 al decreto**.

Il Centro autorizzato prende in carico il paziente e verifica le indicazioni all'utilizzo del CGM; in caso di valutazione positiva informa la Struttura diabetologica di riferimento territoriale utilizzando il modello **Allegato B – Sezione 2 al decreto**.

La richiesta di fornitura viene redatta dal Centro autorizzato e inviata alla Struttura diabetologica di riferimento territoriale utilizzando i modelli **Allegato C** (età ≥ 18 anni) o **Allegato D** (età < 18anni).

Se trattasi di prima prescrizione va barrata la casella apposita. Il responsabile della Struttura diabetologica di riferimento territoriale verifica l'appropriatezza della prescrizione ed invia tempestivamente il modello all'ufficio competente che attiva immediatamente le procedure di acquisizione dei dispositivi.

La prima prescrizione può essere per un periodo massimo di 6 mesi. Per il rinnovo della fornitura, anch'esso per un periodo massimo di 6 mesi, il Centro autorizzato compila nuovamente l'Allegato C o D, barrando la casella "rinnovo". L'iter da seguire per la procedura di acquisizione dei dispositivi è il medesimo descritto per la prima prescrizione.

Decreto n. 98 del 10.08.2018

LESINURAD

M04AB05 Preparati favorevoli l'escrezione dell'acido urico

ZURAMPIC®

30 CPR RIV 200 MG PVP: €38,36

Grunenthal Italia Srl

Classe A_Ricetta ripetibile (RR)

Data Autorizzazione Europea:18.02.2016

Data AIC: 29.04.2016

Indicazioni terapeutiche

Zurampic, in associazione ad un inibitore della xantina ossidasi, è indicato in soggetti adulti per il trattamento aggiuntivo dell'iperuricemia in pazienti con gotta (con o senza tofi) che non abbiano raggiunto livelli sierici target di acido urico in monoterapia con una dose adeguata di un inibitore della xantina ossidasi.

Posologia

La dose raccomandata di Zurampic è 200 mg una volta al giorno; questa è anche la dose massima. Le compresse di Zurampic devono essere co-somministrate insieme alla dose di un inibitore della xantina ossidasi, come allopurinolo o febuxostat. La dose minima raccomandata di allopurinolo è di 300 mg o di 200 mg per i pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina [CrCL] di 30-59 mL/min). Il livello sierico target di acido urico deve essere inferiore a 6 mg/dL (360 µmol/L); nei pazienti con tofi o sintomi persistenti, il target deve invece essere inferiore a 5 mg/dL (300 µmol/L). E' raccomandabile la profilassi con colchicina o con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) per contrastare le riacutizzazioni della gotta, per almeno 5 mesi da quando si inizia la terapia. Zurampic non deve essere usato in monoterapia. Se il trattamento con un inibitore della xantina ossidasi viene interrotto, anche la somministrazione di Zurampic deve essere sospesa.

Popolazioni speciali

In *pazienti anziani* (≥65 anni) non è necessario alcun aggiustamento della dose, tuttavia questi ultimi hanno maggiori probabilità di avere una funzionalità renale ridotta.

L'esperienza in pazienti *molto anziani* (≥ 75 anni) è limitata. Il trattamento con Zurampic non deve essere iniziato in *pazienti con danno renale grave* (CrCL inferiore a 30 mL/min), con una malattia renale allo stadio terminale, nei pazienti in dialisi o in soggetti sottoposti a trapianto di reni.

Somministrazione: Uso orale.

●Lesinurad è un farmaco a struttura non nucleosidica. La sua attività ipouricemica è stata scoperta durante studi clinici per il trattamento del HIV. Agisce inibendo il riassorbimento renale di acido urico, influenzandone il suo trasporto con un meccanismo simile a quello del probenecid, anche se inibisce selettivamente trasportatori diversi. Lesinurad, quando viene impiegato in associazione ad un inibitore della xantina ossidasi che inibisce la produzione di acido urico, aumenta l'escrezione renale di quest'ultimo, determinandone una diminuzione sierica (sUA) maggiore.¹⁻³

●Si definisce iperuricemia il riscontro di valori di acido urico sierico (sUA) > 6,8 mg/dL; tale condizione può essere il risultato di una iperproduzione o, più frequentemente, di un'inefficiente escrezione urinaria per ridotta secrezione a livello tubulare renale⁴. La prevenzione dell'attacco acuto gottoso si basa in gran parte sul controllo efficace delle concentrazioni sieriche di acido urico.

●Tra le cause acquisite di iperuricemia si possono annoverare: una aumentata introduzione di purine, sindrome metabolica, insufficienza renale, un eccesso di produzione o una ridotta eliminazione dall'organismo di acido urico. L'interesse per l'iperuricemia con o senza deposito di urati, sta notevolmente aumentando rimarcandone una stretta correlazione con varie patologie cardiovascolari, quali: ipertensione, stroke ischemico, scompenso cardiaco acuto o cronico⁶⁻⁸. Il **trattamento farmacologico dell'iperuricemia prevede l'utilizzo di inibitori della xantina ossidasi in monoterapia o in associazione a farmaci uricosurici**⁹⁻¹⁰.

COMMENTO

Le evidenze disponibili non dimostrano che lesinurad abbia diminuito, rispetto allopurinolo, la frequenza degli attacchi di gotta né il numero di tofi. Il farmaco sembra aumentare il rischio renale e cardiovascolare.

●L'efficacia e la sicurezza di lesinurad è stata valutata attraverso i risultati di quattro studi clinici di FASE III (LIGHT ¹¹, CLEAR 1 ¹², CLEAR 2 ¹³ e CRYSTAL ¹⁴), multicentrici, in doppio cieco, in cui lesinurad è stato confrontato verso placebo, in pazienti adulti (n= 1.752) affetti da gotta.

Efficacia

●L'endpoint primario in tutti e quattro gli studi era dato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano, dopo sei mesi, un livello sierico di acido urico al di sotto di 360 mcmmol / l (6,0 mg / dl). Un valore inferiore a 300 mcmmol / l (5,0 mg / dl) era auspicabile per tutti quei pazienti con una gotta grave, caratterizzata ad esempio, da tofi o artropatia (CRYSTAL). In tutti e quattro gli studi, nei primi 5 mesi di trattamento è stata somministrata ai pazienti, la profilassi per l'attacco di gotta, con colchicina (da 0,5 a 0,6 mg / die) o un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

●Nello studio LIGHT (n = 214), lesinurad (400 mg / die) è stato somministrato in **monoterapia** in una popolazione di pazienti in cui gli inibitori della xantina ossidasi, allopurinolo o febuxostat, non erano tollerati oppure erano controindicati. Dopo 6 mesi, il 30% dei pazienti trattati con lesinurad ed il 2% nel gruppo placebo presentavano livelli di acido urico <360 mcmmol / l (p<0.0001 trattamenti vs placebo)

●Negli altri tre studi, lesinurad è stato somministrato per un anno in associazione ad un inibitore della xantina ossidasi. Gli studi CLEAR 1 (n = 603) e CLEAR 2 (n = 610) avevano lo stesso disegno, il primo è stato condotto solo in USA, il secondo era internazionale. La popolazione inclusa era quella che aveva avuto almeno due attacchi di gotta nell'anno precedente ed i cui livelli di acido urico non erano nel range desiderato, nonostante il trattamento con allopurinolo (dose media circa 300 mg / die). I pazienti sono stati trattati con lesinurad (200 o 400 mg / die) o placebo.

● I risultati di entrambi gli studi dopo 6 mesi, hanno mostrato che la percentuale di pazienti che aveva raggiunto un livello di acido urico < 360 mcmmol/l era del 25.6% con allopurinolo / placebo, del 54.8% con lesinurad 200 mg + allopurinolo [IC 95% 0.29(0.23-0.36) p<0.0001] e del 62.8% con lesinurad 400 mg + allopurinolo [IC 95% 0.37(0.31-0.44) p<0.0001].

●Nello studio CRYSTAL (n = 324), lesinurad (200 o 400 mg / die) o placebo, sono stati somministrati in associazione a febuxostat (80 mg / die). In questo studio i pazienti presentavano gotta tofacea (almeno un tofo ai polsi o alle caviglie).

Dopo 6 mesi, la percentuale di pazienti che presentava un livello di acido urico <300 mcmmol / l era del 46.8% con febuxostat, del 56.6% con febuxostat più 200 mg di lesinurad [IC 95% 0.10 (-0.03-0.23) p=0.1298] e del 76.1% con febuxostat più 400 mg lesinurad [IC 95% 0.29(0.17-0.42) p<0.0001]. In tutti i trials lesinurad non ha influenzato significativamente la frequenza degli attacchi di gotta né la regressione completa di tofi rispetto al gruppo placebo (entrambi endpoint secondario).

●Nello studio CRYSTAL si è osservata dopo 1 anno una riduzione significativa dell'area totale dei tofi nei pazienti che erano stati trattati con lesinurad + febuxostat rispetto a quelli trattati con il solo febuxostat; Dati preliminari relativi agli studi di estensione a 2 anni, presentati per ora come abstract a congressi, sembrano indicare una progressiva efficacia nella risoluzione dei tofi e nella riduzione degli attacchi acuti.

Eventi avversi

●Dai risultati dei trials, si osserva come l'efficacia e la tossicità di lesinurad sia dose dipendente. Gli eventi avversi totali (EAT) e quelli gravi (EAG), erano maggiori nel gruppo lesinurad, in particolare al dosaggio di 400 mg, rispetto al gruppo placebo; EAT: 75.5% (200mg) 79.8% (400mg) vs 70.3% placebo; EAG: 4.7% (200mg) 8.6% (400mg) vs 5.6% placebo. La percentuale di pazienti che non hanno concluso lo studio per eventi avversi andava dal 3.9% (200mg) al 5.3% (400 mg) rispetto al 3.5% nel gruppo placebo.

●Si è osservato inoltre con lesinurad, un incremento dei livelli di creatinina: 4.3% (200mg), 7.8% (400mg) verso il 2.3% nel gruppo placebo. In alcuni casi si sono avuti calcoli renali, anche se la loro incidenza non era significativamente diversa da quella osservata nei pazienti trattati con i soli inibitori della xantina ossidasi. Complessivamente, nell'1% dei casi (200 mg) e nel 3% (400 mg), il trattamento è stato sospeso a causa di un evento avverso renale; nei soggetti che hanno ricevuto lesinurad in monoterapia, questa proporzione era dell'8%.

●Altri eventi avversi comuni erano stati mal di testa, sintomi simil-influenzali, reflusso gastroesofageo ed aumento della pressione sanguigna. Lesinurad è un induttore del citocromo 3A4 e potrebbe influire sull'esposizione plasmatica di medicinali co-somministrati che sono substrati sensibili di questa via metabolica (alcuni antipertensivi ed ipolipidemizzanti), per cui si consiglia di monitorarne l'efficacia.

●Negli studi clinici, le persone trattate con lesinurad hanno avuto più eventi cardiovascolari rispetto a quelli trattati con placebo; a causa di una mancanza di significatività statistica, non è ancora possibile trarre conclusioni definitive da questa osservazione. E' in corso uno studio di fase 4 in pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale che ha come endpoints parametri relativi alla sicurezza renale e cardiovascolare ¹⁵.

COSTO

	DOSE RACCOMANDATA	PREZZO CONF. ex Factory (€)	LISTA TRASPARENZA	COSTO MESE (€)
LESINURAD 200 MG 30CPR	200	23,25	NO	23.25
ALLOPURINOLO 300MG 30 CPR; 100 MG 50 CPR	200/300	1,09	SI	1.09-1.3
FEBUXOSTAT 80MG 28 CPR; 120 MG 28 CPR	80/120	22,78	NO	24.40

Fonte: Farmadati_ luglio 2018

VISTO DAGLI ALTRI

NICE ¹⁶ non ne raccomanda l'utilizzo per un rapporto costo-efficacia sfavorevole; l'efficacia di Zurampic si è basata sui risultati di un outcome surrogato, e per quanto il raggiungimento di un livello sierico di acido urico ottimale, al di sotto del valore soglia, sia considerato clinicamente rilevante nel trattamento della gotta, di fatto la diminuzione del numero di riacutizzazioni e la risoluzione dei tofi, sarebbero clinicamente più significativi per i pazienti.

È plausibile che l'abbassamento dei livelli sierici di acido urico riduca il numero di riacutizzazioni e migliori la guarigione dei tofi, ma l'evidenza clinica non dimostra che lesinurad in associazione con allopurinolo abbia migliorato questi outcome rispetto al solo allopurinolo (la dose era stata massimizzata). Il NICE considera il costo del trattamento sostanzialmente al di sopra dell'intervallo considerato come economicamente conveniente per le risorse NHS.

Worst pills Best pills ¹⁷

I dati di efficacia e di sicurezza sui quali si è basata la FDA, per l'approvazione di lesinurad, non erano consistenti dal punto di vista del beneficio (modesta riduzione dei livelli di acido urico rispetto al placebo) e allo stesso tempo preoccupanti dal punto di vista della sicurezza cardiovascolare e renale. In particolare i dati sulla tossicità renale erano già emersi sui ratti durante la fase pre-clinica.

In relazione a tali eventi la FDA ha richiesto l'inserimento di un "warning box" sul foglietto illustrativo. I revisori della FDA hanno concluso che lesinurad non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (n.b. condizione comune nei pazienti affetti da gotta) in quanto il rischio supererebbe il beneficio. E' stata richiesta alla Ditta la conduzione di un grande trial sulla sicurezza renale, che si concluderà nel 2025.

Pharma Kritik ¹⁸

Lesinurad rappresenta il secondo nuovo farmaco che può essere utilizzato per ridurre l'uricemia in pazienti affetti da gotta. Così come per il febuxostat, anche lesinurad è carente di dati che dimostrino la sua capacità di ridurre la frequenza degli attacchi di gotta ed altre complicazioni.

Altre riserve riguardano la nefrotossicità, che si è osservata in una percentuale non trascurabile, e l'aumento del rischio cardiovascolare. Se la riduzione di acido urico risulta essere insufficiente con una dose "standard" di allopurinolo (fino a 300 mg / die), potrebbe essere più sensato aumentare la dose (fino ad un massimo di 900 mg / die) prima di iniziare il trattamento di associazione con lesinurad. Se, oltre ad un inibitore della xantina ossidasi, è necessario un uricosurico, non deve essere dimenticato il probenecid (non in commercio in Italia) il quale potrebbe causare meno effetti collaterali a livello renale.

Riferimenti Bibliografici

1. Zurampic®RCP AIFA in https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001857_044727_RCP.
2. ZURAMPIC®EPAR EMA in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003932/WC500203069.pdf
3. Garg Y et al., Lesinurad, a Novel Uricosuric Drug for Allopurinol Refractory Gout Patients; Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2018 Feb, Vol-12(2)
4. Garofalo C et al., Iperuricemia e Malattia Renale Cronica: un update; G Ital Nefrol 2017
5. Di Giacinto G. et al., La gestione del paziente con gotta in medicina Generale; MeDia Focus 2014;14:254-259
6. Passamonti M. et al., Iperuricemia asintomatica. I nuovi indirizzi: cosa sapere per ben agire in Medicina Generale; MeDia 2015;15:5-9
7. Jones G. et al., Guideline development for the management of gout: role of combination therapy with a focus on lesinurad. Drug Des Devel Ther. 2017;11:3077-3081.
8. Sriram D.K. et., Lesinurad: a novel therapeutic option in the pharmacotherapy of gout; Int J Basic Clin Pharmacol. 2017 Jan;6(1):214-216
9. Richette P. et al., 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout Ann Rheum Dis 2017;76:29-42
10. KHANNA d. et al., 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia; Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446
11. Tausche A.K. et al., Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study; Rheumatology (Oxford). 2017 ;56(12):2170-2178
12. Saag K.G. et al., Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol; Arthritis Rheumatol. 2017 Jan;69(1):203-212.
13. Bartdin T. et al., Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study); Ann Rheum Dis 2016;0:1–10
14. Dalbeth N. et al., Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial; Arthritis Rheumatol. 2017 ; 69(9)
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03226899>
16. NICE Lesinurad for treating chronic hyperuricaemia in people with gout; Technology appraisal guidance, 02/2018 in <https://www.nice.org.uk/guidance/ta506/history>
17. Worst Pills, Best Pills New Gout Drug Lesinurad (Zurampic) Too Dangerous, 2016
18. Pharma Critic, Synopsis Lesinurad , 01/2018

ETANERCEPT BIOSIMILARE

L04AB01, immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α)

ERELZI® SANDOZ GMBH

4 PENNE SC 50 MG/1ML PVP: 988,03 €

4 SIRINGHE SC 25 MG/0,5ML PVP: 494,02 €

4 SIRINGHE SC 50 MG/1ML PVP: 988,03 €

Classe H, RRL—Ricetta limitativa ripetibile su prescrizione specialistica (reumatologo, dermatologo, internista)

L'indicazione terapeutica: spondiloartrite assiale non radiografica è soggetta a scheda di prescrizione cartacea

Data dell'autorizzazione europea: 23/06/2017

Data AIC: 09/03/2018

Indicazioni terapeutiche

Erelzi® presenta tutte le indicazioni del farmaco originator (Enbrel®).

Posologia e modalità di somministrazione

La posologia e le modalità di somministrazione sono le medesime di Enbrel® per tutte le indicazioni.

Punti Chiave

●Erelzi® rappresenta il secondo biosimilare di Etanercept. Il primo è stato Benepali®, approvato dall'EMA nel 2015 ed è entrato in commercio in Italia ad ottobre 2016.

Agisce come inibitore competitivo nel legame del fattore di necrosi tumorale (TNF) con i recettori cellulari (TNFR). Pertanto previene le risposte cellulari mediate dal TNF, rendendolo biologicamente inattivo, e può anche modulare le risposte biologiche controllate da altre molecole, indotte o regolate a cascata dal TNF (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi).

● A supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco la ditta ha condotto 4 studi di farmacocinetica¹⁻⁴, che hanno coinvolto un totale di 216 volontari sani, uno studio di efficacia e sicurezza (studio EGALITY) in cui sono stati reclutati 531 pazienti affetti da psoriasi a placche e lo studio EQUIRA che ha confrontato biosimilare ed originator in pazienti con artrite reumatoide di grado moderato-severo.

L'autorizzazione di Benepali® era invece stata effettuata sulla base di due studi di farmacocinetica e uno studio di efficacia e sicurezza che aveva interessato pazienti con artrite reumatoide di grado moderato-severo³.

●Negli studi di fase I la bioequivalenza di Erelzi® ed Enbrel® è stata dimostrata in termini di farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità. L'incidenza di eventi avversi legati al trattamento è risultata simile con una bassa incidenza di eventi avversi, tutti di lieve entità. Solo tre soggetti (tutti arruolati nello studio GP15-104) hanno sviluppato anticorpi, non neutralizzanti e a basso titolo.

●Lo studio EGALITY⁵ è stato un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco che si è proposto di per dimostrare l'equivalenza in termini di efficacia e sicurezza tra Erelzi® e il farmaco originator in 531 pazienti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-severo. I pazienti eleggibili erano adulti con malattia attiva di grado moderato-severo stabilizzata e diagnosticata da almeno 6 mesi.

●Lo studio è stato strutturato in quattro fasi: dopo lo screening iniziale, i pazienti venivano randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 50 mg di Erelzi® o 50 mg di Enbrel® due volte a settimana per via sottocutanea per un periodo di 12 settimane (fase 1);

COMMENTO

Erelzi® rappresenta il secondo farmaco biosimilare di etanercept disponibile sul mercato. I dati provenienti dagli studi clinici ne supportano la bioequivalenza, sia in termini di farmacocinetica, sia in termini di efficacia e sicurezza. La scelta del nuovo biosimilare, ai dosaggi di 25 e 50 mg, porterebbe rispettivamente ad un risparmio del 28% e del 32% rispetto al farmaco originator.

in seguito i pazienti che avevano ottenuto un miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio nella scala PASI* accedevano alla fase 2, dove era prevista una nuova randomizzazione (in rapporto 3:2) per continuare con la medesima dose ma una volta alla settimana oppure per entrare in una sequenza di tre "switch" tra Erelzi® e Enbrel® a distanza di 6 settimane, fino alla 30esima settimana. L'ultima fase (periodo di estensione) prevedeva la continuazione del trattamento ricevuto nelle ultime 6 settimane della fase 2 fino alla 52esima settimana.

- L'endpoint primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti che dopo le prime 12 settimane di trattamento presentavano un miglioramento del punteggio PASI $\geq 75\%$; l'equivalenza terapeutica in termini di PASI 75 veniva dimostrata se il 95%CI delle risposte PASI 75 ad Erelzi era compreso in un range tra -18 e $+18\%$ rispetto a quelle dell'originator. L'analisi di efficacia primaria è stata effettuata "per protocol", e ha incluso tutti i pazienti che hanno raggiunto la 12esima settimana senza deviazioni maggiori dal protocollo di studio.

- **Efficacia.** Dopo 12 settimane, la differenza tra Erelzi® e Enbrel® in termini di tassi di risposta PASI 75 (n=480) è risultata pari a $-2,3$ (rispettivamente $73,4\%$ vs $75,7\%$; $95\%CI -9,85 - 5,3$). Tale risultato, dal momento che il $95\%CI$ risultava incluso nel range prestabilito ($-18-18\%$), supporta l'equivalenza terapeutica tra Erelzi® e il farmaco originator. Il risultato è stato confermato anche estendendo l'analisi al "full analysis set", cioè comprendendo tutti i pazienti randomizzati cui è stato assegnato un trattamento (Erelzi® n=264, Enbrel® n=267, $70,4\%$ vs $71,6\%$, differenza di $-1,2$ $95\%CI -8,77 - 6,45$).

- Il numero dei pazienti con un evento avverso alla 52esima settimana è risultato comparabile tra i gruppi sottoposti a trattamento continuativo (gruppo Erelzi®, $59,8\%$; gruppo Enbrel®, $57,3\%$) e tra i gruppi che hanno cambiato trattamento dopo la fase 1 dello studio (gruppo switched Erelzi®, 61% ; gruppo switched Enbrel®, 59%), anche se l'incidenza di eventi avversi di particolare interesse è risultata più elevata nel gruppo in trattamento continuativo con Erelzi® rispetto a quello con Enbrel® (11% vs $4,7\%$): tra questi, infezione da Herpes Simplex (gruppo Erelzi® vs gruppo Enbrel®, 11% vs $4,7\%$) infezione da tigna (gruppo Erelzi® vs gruppo Enbrel®, $1,2\%$ vs $0,6\%$); neutropenia (gruppo Erelzi® vs gruppo Enbrel®, $1,2\%$ vs 0%) e onicomicosi (gruppo Erelzi® vs gruppo Enbrel®, 1% vs 0%).

- La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per un evento avverso a 52 settimane è risultata pari a $6,7\%$ per il gruppo Erelzi®, $4,7\%$ per il gruppo Enbrel®, 2% per il gruppo switched Erelzi® e $5,2\%$ per il gruppo switched Enbrel®.

Reazioni nel sito di iniezione sono state riportate alla 12esima settimana nel $4,9\%$ e nel $14,2\%$ dei gruppi in trattamento con Erelzi® ed Enbrel® rispettivamente, percentuali che sono aumentate a $8,5\%$ e a $15,8\%$ alla 52esima settimana. 5 pazienti nel gruppo Enbrel® ($1,9\%$) hanno sviluppato anticorpi non neutralizzanti a basso titolo alla 12esima settimana di trattamento. Solo 1 paziente (1%) nel gruppo "switched" Enbrel® ha sviluppato anticorpi non neutralizzanti a basso titolo alla 36esima settimana.

- Lo studio EQUIRA è un trial randomizzato a doppio cieco, a gruppi paralleli nel quale sono stati inseriti 376 pazienti di età > 18 anni affetti da artrite reumatoide di grado moderato-severo con risposta inadeguata al trattamento con metotrexato alla dose di $10-25$ mg/settimana. I pazienti, che continuavano a ricevere metotrexato, sono stati randomizzati a ricevere Erelzi® (n=186) o Enbrel® (n=190) alla dose di 50 mg alla settimana per 24 settimane (fase 1). Dopo la 24ma settimana i pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica moderata con Erelzi® continuavano il trattamento con il biosimilare mentre quelli in trattamento con Enbrel® passavano a Erelzi® al medesimo dosaggio fino a 48 settimane di trattamento (fase 2).

- L'endpoint primario di efficacia era definito dal cambiamento del punteggio DAS28-CRP^s alla 24esima settimana di trattamento rispetto al baseline: esso è risultato pari a $-2,8$ per il gruppo trattato con Erelzi® e a $-2,73$ per il gruppo trattato con Enbrel® (differenza media tra i trattamenti pari a $-0,07$, $95\%CI -0,26; 0,12$): tale risultato rientra nell'intervallo predefinito a supportare la bioequivalenza tra i due trattamenti ($-0,6; 0,6$).

- La percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio per un evento avverso è risultata pari a $0,5\%$ per il gruppo in trattamento con Erelzi® e a $2,6\%$ per il gruppo in trattamento con Enbrel®; tali percentuali sono aumentate a $3,2\%$ per il trattamento continuativo con Erelzi® e a $4,7\%$ per il gruppo "switched" a Erelzi® a 48 settimane. La percentuale di pazienti con almeno un evento avverso durante le prime 24 settimane di studio è risultata pari al $24,2\%$ per Erelzi® e al $32,1\%$ per Enbrel®, con un maggior numero di pazienti con reazione al sito di iniezione tra i trattati con Enbrel® ($18,4\%$) rispetto al trattamento con Erelzi® (7%).

Alla quarta settimana di trattamento è stata registrata positività ad anticorpi anti-farmaco nel 22% dei pazienti trattati con Enbrel® e nel 1,6% pazienti trattati con Erelzi®, percentuali che si sono azzerate alla 24esima settimana di studio.

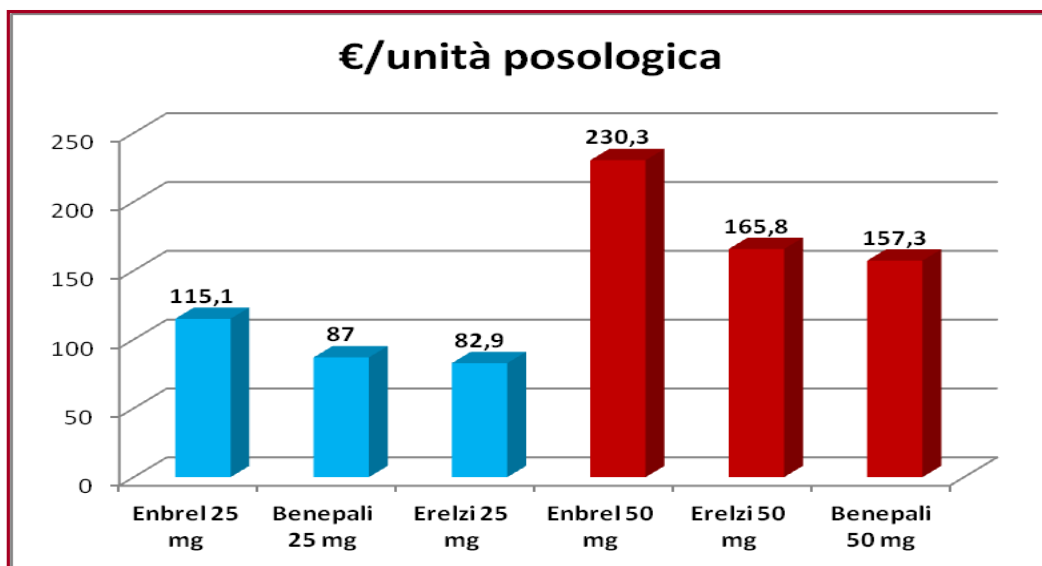
Legenda

* PASI (Psoriasis Area Severity Index) è un punteggio che viene utilizzato per valutare la gravità della psoriasi; combina la gravità delle lesioni e l'entità del coinvolgimento di 4 aree corporee separate (testa, tronco, arti inferiori e arti superiori); il range varia da 0 (assenza di psoriasi) a 72 (valore massimo, psoriasi grave).

§ DAS28-CRP (Disease Activity Score 28): valuta l'attività della malattia e si calcola utilizzando vari parametri, tra cui conta delle articolazioni dolenti/tumefatte su 28 articolazioni, proteina C reattiva (CRP) e stato di salute generale. Il punteggio può variare da 0 a 10.

COSTO*

Confezioni di 4 unità posologiche per ciascun dosaggio. Il prezzo riportato è quello ex-factory



Riferimenti Bibliografici

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Erelzi – AIFA (16/03/2018)
2. Griffiths CEM et al., The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2017 Apr;176 (4):928-938.
3. Benepali: Public Assessment Report – Disponibile in: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf
4. Comparative Efficacy and Safety Study of GP2015 and Enbrel® in Patients With Rheumatoid Arthritis (EQUIRA): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638259?term=equira&rank=1>

R.Zimol

Farmacista
ULSS 9 Scaligera**NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)**
Dal al 16 giugno 2018 – 7 settembre 2018**NET IN OSPEDALE**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Dinutuximab beta	<p>Qarziba® - EUSA Pharma ev 1fl 4,5 mg/ml 4,5 ml (€ 8.600,01 ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Registro AIFA</p> <p><i>Medicinale orfano</i></p> <p><i>Innovazione terapeutica per la prima indicazione</i></p>	<p>Trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età:</p> <ul style="list-style-type: none"> - precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablattiva e trapianto di cellule staminali; - con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua <p>Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate. In pazienti con una storia clinica di malattia recidivante/refrattaria e in pazienti che non hanno conseguito una risposta completa dopo una terapia di prima linea, il farmaco deve essere associato a terapia con interleuchina-2 (IL-2).</p>
Midostaurina	<p>Rydapt® - Novartis Farma 112 cps molli 25 mg (€ 13.347,55 ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: - ematologo, oncologo per l'indicazione LMA ematologo, oncologo, internista, dermatologo, allergologo, gastroenterologo per l'indicazione mastocitosi</p> <p>Registro AIFA <i>Medicinale orfano</i></p> <p><i>Innovazione terapeutica per la prima indicazione; per l'indicazione mastocitosi, la Ditta è tenuta a trasmettere con cadenza semestrale i numeri dei pazienti avviati al trattamento</i></p>	<p>In combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt® come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva;</p> <p>- In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitica (mast cell leukaemia, MCL).</p>
Teduglutide	<p>Revestive® - Shire Italia sc 28 fl 5mg/ml 0,5 ml (€ 15.447,59 ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (gastroenterologo)</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea</p> <p><i>Medicinale orfano</i></p>	<p>Trattamento di pazienti adulti affetti da Sindrome dell'Intestino Corto (SIC). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN: <i>Trattamento di pazienti adulti affetti da Sindrome dell'Intestino Corto. I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo fallimento delle terapie riabilitative intestinali convenzionali e dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito del più recente intervento di resezione intestinale [nel rispetto delle tempistiche riportate nella scheda di prescrizione, correlate alle caratteristiche del paziente, salvo i casi in cui il paziente non possa continuare la nutrizione parenterale con possibile rischio di vita]</i></p>

NET SUL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Beclometasone/Formoterolo/ Glicopirronio	Trimbow® Chiesi Farmaceutici os inal 120 dosi 87 + 5 + 9 mcg (€ 87,09) Classe: A PT AIFA con esplicitati pazienti eleggibili Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: internista, pneumologo, allergologo, geriatra	Terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa per i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta 2 agonista a lunga durata d'azione non costituisce un trattamento adeguato (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni)

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Acido tauroselcolico (75 Se)	Sehcat® GE Healthcare 1cps 370 KBQ (€ 913,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Medicinale solo per uso diagnostico. L'acido tauroselcolico (75Se) è utilizzato per dimostrare il malassorbimento degli acidi biliari e misurare la conseguente perdita di acidi biliari. Può essere utilizzato per la valutazione funzionale dell'ileo, per le indagini sulla patologia infiammatoria intestinale, sulla diarrea cronica e per studi sulla circolazione entero-epatica.

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principi Attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
ANAGRELIDE Citostatici - L01XX35	Anagrelide Accord®, Teva® 100 cps 0,5 mg	€ 341,34	A PHT	RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo internista) <i>In Regione Veneto tale principio attivo è erogabile esclusivamente attraverso la Distribuzione Diretta</i>
ANIDULAFUNGINA Antimicotici per uso sistemico - J02AX06	Anidulafungina Teva® ev 1fl 100 mg	€ 460,00	C NN	OSP
	Anidulafungina Medac® ev 1fl 100 mg	€ 554,40		
DEXMEDETOMIDINA Ipnotici e sedativi - N05CM18	Dexmedetomidina Ever Pharma® ev 4 fl 100 mcg/ml 4 ml	€ 295,68	C NN	OSP
	ev 4 fl 100 mcg/ml 10 ml	€ 739,20		
	ev 25 f 100 mcg/ml 2 ml	€ 924,00		
OMESARTAN/AMLODIPINA Atagonisti dell'angiotensina II e calcio-antagonisti - C09DB02	Olmesartan/Amlodipina Doc®, KRKA, Teva® 28 cpr 20 + 5 mg	€ 9,13	A	RR
	Olmesartan/Amlodipina Doc®, KRKA, Teva® 28 cpr 40 + 5 mg	€ 9,13		
	Olmesartan/Amlodipina Doc®, KRKA, Teva® 28 cpr 40 + 10 mg	€ 10,00		

RICLASSIFICAZIONI DELLA CLASSE CNN

Principi Attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Ricetta	Riclassificazione	Indicazione terapeutica
ALECTINIB	Alecensa® 224 cps 150 mg	€ 6.137,00	RNRL (internista, oncologo, pneumologo)	Classe H RNRL Prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, oncologo, pneumologo) Registro AIFA Innovatività terapeutica per la prima indicazione Innovatività terapeutica <u>condizionata</u> per la seconda indicazione	In monoterapia è indicato per il: - trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK); - il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALKpositivo in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib.
ATEZOLIZUMAB	Tecentriq® ev 60 mg/ml 20 ml	€ 4.602,75	OSP	Classe H OSP Registro AIFA	In monoterapia è indicato per il: - trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia - trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia a base di platino o ritenuti non idonei a trattamento con cisplatino (indicazione non rimborsata dal SSN)
BEZLOTOXUMAB	Zinplava® ev fl 25 mg/ml 40 ml	€ 2.662,38	OSP	Classe H OSP Scheda di prescrizione cartacea	Prevenzione della recidiva dell' infezione da Clostridium difficile (CDI) negli adulti ad alto rischio di recidiva di CDI. La rimborsabilità è limitata ai pazienti con diagnosi microbiologica di recidiva, definita come un periodo di benessere a distanza di almeno 8 settimane tra i singoli episodi, di CDI/CDAD (NAAT o GDH positivo e tossina A/B positiva) già in trattamento con terapia antibiotica, in presenza di almeno una tra le seguenti condizioni: - Soggetti di età maggiore 65 anni; - Forma severa di CDI (ZAR-score ≥2). -Soggetti immunocompromessi

Principi Attivi	Nome Commerciale/	Prezzo	Ricetta	Riclassificazione	Indicazione terapeutica
EZETIMIBE/ SIMVASTATINA	Ezetimibe/Simvastatina Doc®, EG®, Mylan®, Sandoz® 30 cpr 10 + 10 mg	€ 17,10	RR	Classe A Nota Aifa 13	<p>Ipercolesterolemia. Terapia aggiuntiva alla dieta, in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti non controllati adeguatamente con una statina da sola - pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe. <p>È stato dimostrato che la simvastatina (20-40 mg) riduce la frequenza degli eventi cardiovascolari. Non è stato ancora dimostrato un effetto benefico di ezetimibe sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare.</p> <p>Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (IF Omozigote): terapia aggiuntiva alla dieta, in pazienti con IF Omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]).</p>
	Ezetimibe/Simvastatina Doc®, EG®, Mylan®, Sandoz® 30 cpr 10 + 20 mg	€ 17,82			
	Ezetimibe/Simvastatina Doc®, EG®, Mylan®, Sandoz® 30 cpr 10 + 40 mg	€ 18,40			
IBUPROFENE/ CODEINA	Brufecod® 30 cpr riv 400 + 30 mg	€ 6,45	RNR	Classe A RNR Nota Aifa 66	Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici quali paracetamolo o ibuprofene.
OCRELIZUMAB	Ocrevus® ev fl 300 mg 10 ml	€ 5.640,63	OSP	<p>Classe H OSP</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea con esplicitati i pazienti eleggibili. La prescrizione e dispensazione è consentita esclusivamente ai Centri specialistici Sclerosi Multipla</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche - Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria
SARILUMAB	Kevzara® sc 2 penne 150 mg 1,14 ml sc 2 penne 200 mg 1,14 ml sc 2 siringhe 150 mg 1,14 ml sc 2 siringhe 200 mg 1,14 ml	€ 942,36	RRL (internista, reumatologo)	<p>Classe H RRL</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, reumatologo)</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea</p>	<ul style="list-style-type: none"> - In combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell' artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). - Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato <p>La sicurezza è l'efficacia di sarilumab nei bambini e ragazzi di età fino a 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati</p>
TOFACITINIB	Xeljanz® 56 cpr riv 5 mg	€ 720,92	RNRL (internista, reumatologo)	<p>Classe H RNRL</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, reumatologo)</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea</p>	<ul style="list-style-type: none"> - In associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell' artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. - Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato <p>La sicurezza è l'efficacia di tofacitinib nei bambini di età compresa tra 2 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.</p>

NUOVI BIOSIMILARI

PRINCIPI ATTIVI	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
TRASTUZUMAB Anticorpi monoclonali – L01XC03	Herzuma® ev 1fl 150 mg	462,37	H	RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo)
	Ontruzant® ev 1fl 150 mg	1.182,52	CNN	

177

<https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm>