



EDITORIALE

Un prezzo immorale _____ p. 2

FORUM CLINICO

- Errare humanum est, perseverare .. (+ appendice e bibliografia)___ p. 4
- PUFA-Omega 3: nuova puntata_____ p. 11
- Analisi esplorativa sull'uso di statine con o senza PUFA-Omega 3 in prevenzione secondaria_____ p. 15
- Il prezzo dei farmaci per la leucemia mieloide cronica (CML)_____ p. 17
- Distorsioni e parzialita' nei report di studi clinici randomizzati in donne con cancro al seno_____ p. 19
- Un farmaco per la prevenzione dell'HIV e dell'AIDS_____ p. 21
- Dabigatran controindicato nella fibrillazione atriale di origine valvolare_____ p. 25

ON THE HORIZON _____ p. 28

- Melanoma metastatico: cosa c'è di nuovo all'orizzonte?_____ p. 29
- Studi clinici di fase III sul melanoma metastatico_____ p. 37

NOVITA` SULLE REAZIONI AVVERSE_____ p. 38

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO_____ p. 45

ATTUALITA` IN TERAPIA

- Ipilimumab_____ p. 49
- Abiraterone_____ p. 54
- Rilpivirina_____ p. 58
- Rilpivirina+emtricitabina+tenofovir_____ p. 65
- Retigabina_____ p. 66

MODIFICHE DEL PRONTUARIO_____ p. 71

EURONEWS:

La legislazione sui dispositivi medici: riguadagnare la fiducia dei cittadini europei _____ p. 77



UN PREZZO IMMORALE

Autore

L. Bozzini

Farmacista,
Verona.

Dedichiamo l'Editoriale di questo secondo numero di INFOFARMA ad una iniziativa insolita e molto coraggiosa di protesta di un gruppo autorevole di onco-ematologi nei confronti dei prezzi esorbitanti e moralmente inaccettabili di alcuni farmaci antitumorali. I punti più rilevanti del documento sono riportati dalle pp. 11/15.

E' la prima volta che una denuncia così forte e decisa nei confronti di compagnie farmaceutiche, sollevata da oltre un centinaio di specialisti dei 5 continenti, compare in una rivista medica prestigiosa della Società americana di ematologia, *Blood*¹, e la cosa altrettanto eccezionale è che a sollevarla siano stati oncologi in prima linea nella cura della leucemia, alcuni dei quali con forti legami industriali per la loro attività di ricerca e sviluppo farmacologico-clinico dei farmaci implicati.

L'oggetto della controversia riguarda il prezzo estremamente elevato di alcune terapie antitumorali, essenziali per la sopravvivenza, praticato da aziende farmaceutiche e definito dagli oncologi una specie di sciacallaggio, simile all'innalzamento dei prezzi dei beni di prima necessità dopo un disastro naturale. Dei 12 farmaci approvati nel 2012 negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA) per neoplasie di vario tipo, ben 11 presentano un costo di terapia/anno superiore a 100.000 dollari (circa € 77.000).

La conseguenza di ciò è che, negli Stati Uniti, solo una piccola frazione di pazienti è abbastanza ricca per acquistare tali farmaci, mentre anche chi è assicurato deve pagare di tasca propria, in media, il 20% del loro prezzo (20-30.000 \$ all'anno, pari a 1/3 -1/4 di un bilancio medio familiare) per cui il

costo delle cure rappresenta una delle cause più comuni di fallimento e povertà. Ma, fatto ancora più grave, è che il prezzo proibitivo dei farmaci può essere la ragione principale della scarsa adesione alla terapia o della sua completa dismissione. In altri termini, i pazienti sottotrattati o non trattati possono diventare vittime finanziarie di una terapia negata.

In Europa e in molti paesi sviluppati l'assistenza sanitaria universale protegge e libera i pazienti dalle ansie economiche dirette della malattia. Tuttavia, anche in Italia, la spesa per farmaci antitumorali (3.157 milioni di euro nel 2011, ancora di più nel 2012) grava pesantemente sul bilancio farmaceutico (12%) e mette a dura prova il Servizio Sanitario Nazionale. Si calcola che, nel mondo, i pazienti con leucemia mieloide cronica siano 1.200.000-1.500.000, ma che solo un paziente su quattro riesca ad usufruire delle cure più efficaci.

Secondo il Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO), che condivide totalmente l'appello pubblicato in *Blood* - " *il desiderio di profitti sempre crescenti, che spinge le aziende a imporre prezzi altissimi per gli antitumorali più innovativi e a rialzare anche quelli dei chemioterapici classici, sta uccidendo i pazienti più della malattia, e non è in alcun modo giustificabile. La denuncia dei 120 onco-ematologi non può cadere nel silenzio. Dichiarare come non moralmente giustificabili terapie anticancro il cui costo è superiore ai 100.000 dollari è un assunto che il CIPOMO condivide totalmente. Sono costi troppo elevati, che mettono a dura prova il sistema sanitario, e che creano potenziali difficoltà sempre crescenti rispetto all'accesso alle terapie nei confronti degli altri pazienti. In un momento di difficile*

più pressanti - anche a livello globale - di revisione di spesa, dobbiamo domandarci come questi costi possano essere accettati e sostenuti. L'allarme lanciato negli USA deve essere stimolo per una riflessione anche in Italia".

Spesso si giustifica l'elevato prezzo dei nuovi farmaci per via dell'ingente investimento che l'industria farmaceutica deve destinare allo sviluppo di un nuovo farmaco, una stima che sembra aggirarsi attorno al miliardo di dollari per farmaco (e addirittura di 1,6 miliardi).

Secondo il professor Gøtzsche², questa stima è falsa. Nel 2002 i profitti complessivi delle 10 prime aziende farmaceutiche superavano quelli delle rimanenti 490 aziende considerate da *Fortune 500*. Secondo questo prestigioso ricercatore, il prezzo dei medicinali non ha niente a che fare con il costo del loro sviluppo. Il sistema dei prezzi si basa su un sottile ed astuto calcolo (una sorta di estorsione) su quello che i politici sono disposti a pagare per evitare di essere marchiati dalla stampa come quelli che, pensando solo alla spesa, negano ai pazienti l'accesso ai farmaci innovativi.

Una seconda osservazione riguarda l'efficacia reale di questi trattamenti, che nella maggioranza dei casi è solo di scarsa o modesta entità e, nel caso concreto delle sperimentazioni su nuovi farmaci per il cancro al seno, secondo una ricerca pubblicata su *Annals of Oncology*, è inficiata da parzialità o manipolazioni dei risultati e il nascondimento degli effetti avversi in una percentuale elevata di studi clinici (vedi pp. 17-18).

Forse è arrivato il momento di mettere in discussione l'attuale sistema di attribuzione del prezzo dei medicinali oncologici, definendone modalità più trasparenti ed eque in grado di garantire all'industria sani profitti, ma senza creare gravi problemi di sostenibilità economica.

Referenze:

1. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2013/04/23/blood-2013-03-490003>

2. Peter C Gøtzsche. Developing a new drug costs less than \$100m, not \$900m. *BMJ* 2013;346:f398 doi: 10.1136/bmj.f398

ERRARE HUMANUM EST, PERSEVERARE....

Commenti sulla nuova versione della Nota AIFA 13

Autore

A Battaglia

MMG,
Verona.

Sulla Gazzetta Ufficiale del 9 Aprile 2013 è stata pubblicata dall' AIFA la terza versione della Nota 13 (a partire dal cambiamento avvenuto nel luglio 2011) rivolta a regolamentare le modalità di rimborso dei farmaci ipolipemizzanti. L'articolo riassume i principali cambiamenti di questa ultima versione e le loro principali criticità.

1 - Le categorie di rischio sono state rivalutate

Per calcolare il livello di rischio nei pazienti senza danno cardiovascolare (costituiscono eccezioni i pazienti affetti da ipertensione grave, diabete, insufficienza renale o dislipidemia familiare, che vengono inquadrati in altro modo) viene mantenuto il Punteggio SCORE (= rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni per le popolazioni

europee a basso rischio) adottato dall'AIFA a partire dalla versione 2012¹. (Tabella 1).

L' abbassamento delle soglie SCORE per le ultime tre fasce di rischio implica di fatto estendere la condizione di 'rischio medio' e soprattutto di rischio 'alto' o 'molto alto' a strati più vasti della popolazione senza eventi.

Tabella 1: confronto tra la nuova Nota 13 e quella pregressa per la stima del rischio basale

NOTA 13 – RIVISITAZIONE DEL RISCHIO IN BASE AL PUNTEGGIO SCORE		
Pazienti non affetti da ipertensione grave, diabete, insufficienza renale, dislipidemia familiare né pregressi eventi cardiovascolari		
	Versione pregressa	Versione Nuova
Rischio basso	<1	≤1
Rischio medio	≥1 <5	2-3
Rischio moderato	≥5 <10	4-5
Rischio alto	≥10 <15	≥5 <10
Rischio molto alto	≥15	≥10

I pazienti con ipertensione grave vengono ora classificati **'a rischio alto'** (mentre in precedenza erano inclusi nel gruppo 'a rischio moderato'. Ciò comporta l'adozione in questo strato di un target di LDL-c pari a 100 mg/dl (al posto del precedente 115 mg/dl). I pazienti diabetici sono ora classificati **a rischio alto** se il diabete è isolato (ossia se non coesistono altri fattori di rischio) e se sono assenti complicanze d'organo; **a rischio molto alto** in presenza di altri fattori di rischio CV o di complicanze. Nel primo caso la soglia di LDL-c corrisponde a 100 mg/dl.

Nel secondo caso a 70 mg/dl. E' palese in tal senso la volontà dell'AIFA di estendere la definizione di rischio **molto alto** alla maggior parte dei soggetti diabetici. In base ad una elaborazione ex post dei dati del Progetto Verona (vedi Tabella 2), è stato evidenziato che solo una piccola frazione di questi soggetti non è caratterizzato da almeno un secondo fattore di rischio. Ciò equivale a dire che per gran parte dei diabetici sarà consigliato il raggiungimento della soglia di 70 mg/dl di LDL-c.

I pazienti affetti da insufficienza renale (classificati in modo incongruo e con incerta attribuzione nella versione precedente) vengono ora classificati in modo più chiaro. Nella fattispecie sono considerati a rischio alto i pazienti con VFG tra 59 e 30 e a rischio molto alto i pazienti con VFG tra 29 e 15. Come già riportato nella Nota precedente, il trattamento della dislipidemia associata a insufficienza renale non viene consigliato a valori di VFG inferiori a 15 ml/minuto. In tutti i casi di insufficienza renale, e a prescindere dal livello di rischio, il farmaco di prima scelta è costituito dall'associazione ezetimibe-simvastatina. I pazienti con dislipidemia familiare (ai quali i livelli di rischio e le rispettive 'soglie' nella versione 2012 erano stati attribuiti in modo incoerente) sono ora classificati definitivamente nella categoria 'ad alto rischio', che impone il livello target di LDL-c pari a 100 mg /dl.

2 - Dimensione epidemiologica delle nuove scelte

La tabella 2 identifica la prevalenza nella popolazione generale delle varie condizioni previste dalla nota (gli strati non sono mutuamente esclusivi in quanto lo stesso soggetto può essere interessato da più condizioni).

Risulta molto evidente lo spazio concesso dalle nuove disposizioni all'associazione ezetimibe-simvastatina. La nota 13, infatti, assegna questo trattamento, come indicato nella nota precedente, come unica prima indicazione nelle dislipidemie associate ad insufficienza renale (~2.6% della popolazione generale) come unico trattamento

di secondo livello nei pazienti dislipidemi- ci con diabete associato ad altri fattori di rischio (~3.2% della popolazione) e nei pazienti con eventi cardiovascolari progressi (3.5% della popolazione). In questi due casi si precisa ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita).

E' tuttavia quasi certo che i pazienti a rischio 'molto alto', candidati al trattamento di secondo livello, saranno di fatto in gran parte assegnati all'associazione ezetimibe- statine in quanto le statine abituali, ai dosaggi usuali, raramente consentono di raggiungere la soglia di 70 mg/dl prevista dalla nota. In base a queste stime, può essere ragionevolmente ipotizzato che circa un 5% della popolazione generale sarà candidata al trattamento con ezetimibe- statina.

Sono state mantenute le stesse soglie per le nuove categorie di rischio. Infatti, la nuova versione della nota 13 continua ad abbracciare la teoria dei target di LDL-c sostenuta da tutte le disposizioni AIFA successive a quelle del 2007 (Nota 13 2011, Nota 13 201- 2, Nota 13 2013).

Tabella 2: Prevalenza delle varie condizioni di rimborsabilità delle statine nella popolazione generale.

Categoria di pazienti <i>dislipidemic</i> candidati a statine	Classificazione del rischio (ultima versione) Aprile 2013	Prevalenza nella <i>popolazione</i> generale*
Livelli di rischio SCORE (calcolato in soggetti in prevenzione <i>primaria non diabetici</i> ¹)	Rischio basso	25.9%
	Rischio medio	7.0%
	Rischio moderato	2.4%
	Rischio alto	3.1%
	Rischio molto alto	0.3%
Ipertensione grave in prevenzione primaria e non diabetici ($\geq 180/110$ mmHg) ¹	Rischio alto	0.2%
Diabete in prevenzione primaria senza altri fattori di rischio ¹	Rischio alto	0.8%
Diabete in prevenzione primaria associato ad altri fattori di rischio ¹	Rischio molto alto	3.2%
Insufficienza renale lieve (VFG 30-59) ²	Rischio alto	2.53%
Insufficienza renale grave (VFG 15-29) ²	Rischio molto alto	0.15%
Dislipidemie familiari ³	Rischio alto	2.4%
Eventi cardiovascolari progressivi ¹	Rischio molto alto	3.5%

*La tabella è stata costruita su una analisi ex post del dataset Progetto Verona²]; il numero di soggetti affetti da insufficienza renale e da dislipidemia monogenica è stato calcolato attraverso standardizzazione indiretta utilizzando come popolazione standard il dataset del Progetto Rialto³; la prevalenza di soggetti dislipidemic in possesso di esenzione ticket (cod 025) è stata utilizzata come proxy di dislipidemia genetica.

3 - Le statine a brevetto scaduto nelle categorie di rischio "alto" e "molto" alto saranno di fatto relegate ad un ruolo marginale

Dislipidemie non genetiche

Ruolo delle statine a brevetto scaduto, della rosuvastatina e dell'associazione ezetimibe-simvastatina:

Tutte le statine a brevetto scaduto quali (simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina* e atorvastatina) sono indicate come farmaci di prima scelta nella maggior parte delle dislipidemie non genetiche che prevedono un approccio farmacologico (la versione AIFA 2012, di fatto, aveva escluso la lovastatina e la fluvastatina).

Fanno eccezione le condizioni di intolleranza alle statine (per le quali è indicata ezetimibe in monoterapia) e l'insufficienza renale (in presenza di valori di LDL-c ≥ 130 mg/dl, il farmaco di prima scelta è in ogni caso l'associazione ezetimibe-simvastatina).

La **rosuvastatina** è ammessa come trattamento di primo livello solo nei pazienti a rischio molto elevato qualora nei sei mesi precedenti altre statine abbiano comportato severi effetti collaterali. La molecola è considerata nel secondo livello solo in presenza di rischio alto, e non in presenza di insufficienza renale (dove il farmaco di prima scelta rimane l'associazione ezetimibe-simvastatina). Con l'ultima modifica, rosuvastatina è quindi esclusa dall'utilizzo nel secondo livello nei pazienti appartenenti alla fascia di rischio più elevato entro cui predominano i pazienti diabetici con fattori di rischio associati e i pazienti in prevenzione secondaria.

L'associazione **ezetimibe-simvastatina** è considerata di prima scelta in tutti i pazienti affetti da insufficienza renale. L'associazione **ezetimibe + statina** è trattamento di secondo livello in tutte le condizioni di rischio elevato o molto elevato. Risulta pertanto evidente il grande spazio concesso a questa associazione che diventa ora l'unico trattamento di secondo livello per gran parte dei pazienti diabetici e dei pazienti 'in prevenzione secondaria' (che l'ultima nota 13 assegna al livello più elevato di rischio e alla soglia LDL-c di 70 mg/dl). Al contrario la rosuvastatina perderà gran parte del mercato che le disposizioni precedenti offrivano, vale a dire l'indicazione 'come scelta alternativa' nei pazienti in prevenzione secondaria, ora passati alla condizione di altissimo rischio. In questa popolazione la rosuvastatina non è più indicata in caso di mancato raggiungimento della soglia - condizione in cui è ora indicata solo l'associazione ezetimibe-simvastatina.

4- Gli altri farmaci ipolipemizzanti

Ruolo degli omega 3: sono farmaci di prima scelta solo nell'insufficienza renale e solo quando la condizione sia associata a grave ipertrigliceridemia (=TG >500mg/dl) e anche nelle iperchilomicronemia e gravi ipertrigliceridemie (in alternativa ai fibrati in prima scelta o come trattamento di secondo livello in associazione a fibrati). Sono trattamento di secondo livello nella iperlipidemia familiare combinata (in alternativa a rosuvastatina oppure a ezetimibe con o senza statina).

Ruolo dei fibrati: i fibrati non sono mai farmaci di prima scelta nei pazienti affetti da dislipidemia non genetica. Il fenofibrato potrà però essere associato a qualsiasi terapia a base di statine qualora coesista - nonostante il trattamento - ipertrigliceridemia lieve (>200 mg/dl) o qualora coesistano bassi livelli di HDL-c (<50 mg/dl nella femmina o 40 mg/dl nel maschio).

Dislipidemie genetiche: le statine a brevetto scaduto sono farmaci di prima scelta anche nella maggior parte delle iperlipidemie genetiche, eccezion fatta per alcune forme rare di ipertrigliceridemia (iperchilomicronemia e ipertrigliceridemie gravi per le quali i farmaci di prima scelta sono i fibrati o gli omega 3). La rosuvastatina è ammessa come trattamento di prima linea nella ipercolesterolemia familiare monogenica e come seconda scelta nella iperlipidemia familiare combinata e nella disbetalipoproteinemia. L'associazione ezetimibe-statina è indicata come trattamento di secondo livello in tutte le forme genetiche di dislipidemia, eccezion fatta per l'iperchilomicronemia e le gravi ipertrigliceridemie.

Errare humanum est, perseverare...

Le resine a scambio ionico sono trattamenti di terzo livello nella ipercolesterolemia familiare monogenica e nella disbetalipoproteinemica. La tabella 4 sintetizza le indicazioni dei vari trattamenti di primo e di secondo livello della nuova Nota 13.

5- Considerazioni sulla raggiungibilità delle soglie

Analisi della letteratura.

In questo articolo non sono riesaminati i concetti già sufficientemente dettagliati nella Concept Paper, a cui si rimanda⁴, ma sono valutati alcuni aspetti pratici associati alle indicazioni della nuova nota. In una pregressa ricerca bibliografica⁵ abbiamo individuato tutte le metanalisi di studi randomizzati e controllati pubblicate dal 01.01.2000 al 3-1.08.2010 in cui fosse espressamente indagata l'associazione tra abbassamento del LDL-c e la mortalità generale in pazienti sottoposti a terapie con statine. Una volta recuperati in full text tutti gli 81 RCT che rispondevano a questo criterio, sono stati rilevati i dati relativi all'abbassamento del LDL-c raggiunto. La tabella disponibile nell'appendice (assieme ai riferimenti bibliografici) elenca, in ordine crescente di LDL-c raggiunto nel braccio assegnato a statine, tutti i trial recensiti da queste revisioni. Gli 81 studi avevano quasi tutti arruolato pazienti che avevano già subito lesioni vascolari (anche i trial comunemente definiti in *prevenzione primaria* erano in realtà contaminati da pazienti con lesioni vascolari al momento dell'arruolamento)⁶. Solo 4 RCT (5% dell'intera casistica) hanno raggiunto i livelli di LDL-c previsti dalla nuova Nota per il livello più elevati di rischio (Grafico1)

Grafico 1: Valori finali di LDL-c nel braccio trattato con statine (81 RCT pubblicati fino al 2010). I grafici riportano le proporzioni, che vanno convertite in percentuali moltiplicando per cento es: 0.86=86%.

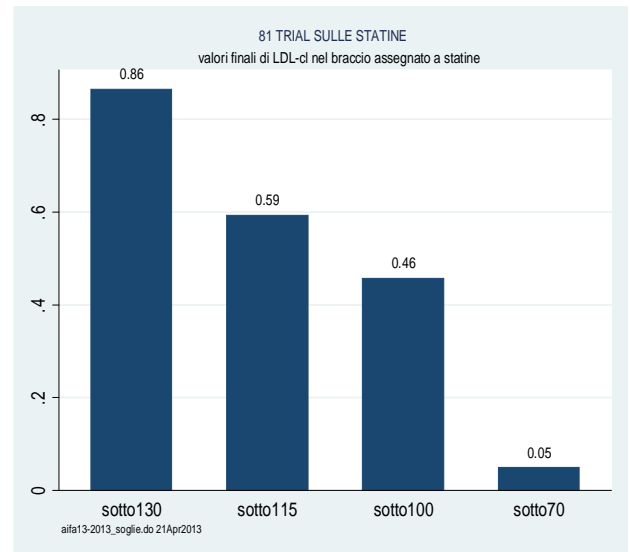
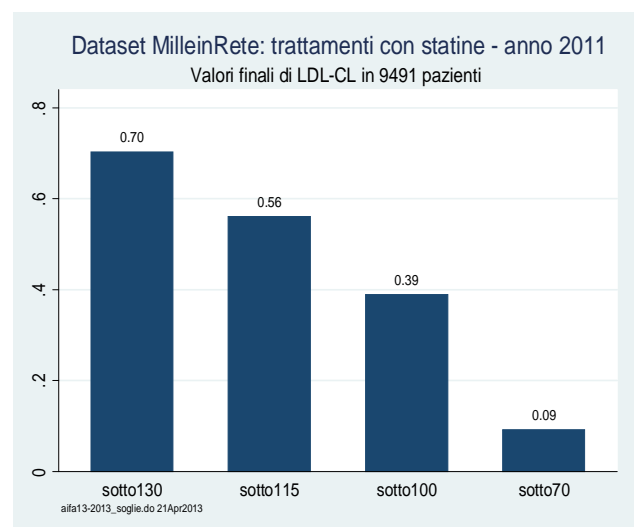


Grafico 2: valori di LDL-c raggiunti nella casistica MilleinRete



La situazione per quanto riguarda la raggiungibilità dei target di LDL-c nella pratica clinica non è molto diversa (Grafico 2). Per esempio nella casistica MilleinRete (circa 150.000 soggetti seguiti da 99 medici di medicina generale³[Audit Rialto 2012]) la percentuale dei 9.491 pazienti trattati con statina che nel 2011 ha raggiunto valori di LDL-c < 70 mg/dl corrisponde al 9%

Nella stessa casistica, limitando l'analisi ai pazienti trattati con statine 'in prevenzione secondaria' (3.983 pazienti con pregressi eventi CV), la percentuale di pazienti con LDL-c < 70 mg/dl sale al 14%. Se l'analisi è limitata ai pazienti dislipidemicici affetti da diabete (3.347 pazienti con diabete e un altro fattore di rischio, trattati con statine, la percentuale di soggetti con LDL-c < 70 mg/dl è pressappoco la stessa (15%).

Conclusioni

- La nuova nota 13, assegnando alla categoria di rischio molto alto tutti i soggetti diabetici con fattori di rischio associati e i soggetti in prevenzione secondaria, estende la necessità di raggiungere livelli molto bassi di LDL-c (70 mg/dl) a circa il **7%** della popolazione generale.
- Questi livelli sono difficilmente raggiungibili con le sole statine (nella letteratura prima citata sono stati raggiunti solo nel 5% dei trial utilizzando rosuvastatina 20 mg/die, atorvastatina 80 mg/die o simvastatina 80 mg/die), quindi il ricorso all'associazione statina +ezetimibe diventerà necessario per una cospicua parte dei pazienti⁷⁻¹².
- Le nuove indicazioni AIFA costringeranno i medici ad una vigorosa revisione dei protocolli terapeutici finora adottati in circa l' **85%** dei pazienti trattati con statine e ora classificabili "a rischio molto alto" perché in prevenzione secondaria o affetti da diabete associato ad altri fattori di rischio³. L'adozione dell'associazione ezetimibe-statina come unico trattamento di secondo livello per questi pazienti comporterà un notevole ricorso dei medici a questa associazione
- L' AIFA anche con quest'ultima scelta allocativa ha dimostrato di valorizzare i risultati di ricerche basate sullo studio di end-point surrogati (=abbassamento della colesterolemia LDL) anziché i risultati di ricerche basate sullo studio di end-point maggiori (= abbassamento del rischio di eventi cardiovascolari).
- **Attualmente, le statine sono in gran parte disponibili come farmaci generici, e di conseguenza il costo del trattamento ipolipemizzante si è sostanzialmente ridotto (la variante economica costituiva un motivo non trascurabile nella formulazione originale della Nota 13). L'elaborazione di continue modifiche della Nota, sempre più complesse e che si susseguono in modo compulsivo, sembra una strategia poco sensata per promuovere l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità del sistema. Probabilmente la Nota 13 andrebbe di molto semplificata, riservando particolare attenzione all'impiego corretto e documentato dell'associazione ezetimibe-simvastatina.**

Tabella 4: *SINOSSI DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE AIFA 2013*

<i>Categoria di Rischio</i>	<i>Diagnosi</i>	<i>Trattamento di 1° livello</i>	<i>Trattamento di 2° livello</i>	
Basso	Score \leq 1%	Stili di vita	-	
Medio	Score 2-3%	Stili di vita	<i>Statine a brevetto scaduto^a</i>	
Moderato	Score 4-5%	Statine SB	-	
Alto	Score $>5 < 10$	Statine SB	<i>Rosuvastatina</i>	
			<i>Ezetimibe/Statina</i>	
	Ipertensione Grave	Statine SB	<i>Rosuvastatina</i>	
			<i>Ezetimibe/Statina</i>	
	Diabete senza fattori di rischio e senza complicanze	Statine SB	<i>Rosuvastatina</i>	
			<i>Ezetimibe/Statina</i>	
	IRC moderata (VFG 30-59)	Ezetimibe/Simvastatina (se $LDL \geq 130$)	<i>Statine a brevetto scaduto a bassa escrezione renale</i>	
		Omega 3 (se $TG > 500$)		
	Dislipidemie familiari	Statine SB (tutte le indicazioni tranne iperchilomicronemia e gravi iperTG)	<i>Ezetimibe/Statina (tutte le indicazioni tranne Iperchilomicronemia e gravi iperTG)</i>	
				Rosuvastatina (solo ipercolesterolemia familiare)
Omega 3 (solo iperchilomicronemia e gravi iperTG)				<i>Omega 3 (solo Iperlipidemia familiare combinata)</i>
Fibrati (solo iperchilomicronemia e gravi iperTG)				<i>Omega 3+Fibrati (solo Iperchilomicronemia e gravi iperTG)</i>
Molto alto	Score ≥ 10	Statine a brevetto scaduto	<i>Ezetimibe/Simvastatina</i>	
		Rosuvastatina §		
	Insufficienza Renale cronica (VFG:29-15)	Ezetimibe/Simvastatina (se $LDL \geq 130$)	<i>Statine SB a bassa escrezione renale</i>	
		Omega 3 (se $TG > 500$)		
	Diabete con fattori di rischio e/o complicanze	Statine SB	<i>Ezetimibe/Statina</i>	
		Rosuvastatina §		
	CHD Ictus PAD bypass ao-co	Statine SB	<i>Ezetimibe/Statina</i>	
		Rosuvastatina §		
Rischio moderato, alto e molto alto con <i>intolleranza alle statine</i>	intolleranza alle statine	Ezetimibe in monoterapia		

§: se effetti avversi con le altre statine in 6 mesi di terapia. a: lovastatina, la prima statina ad essere commercializzata nel mondo, ha ancora brevetto in Italia)

PUFA OMEGA 3: NUOVA PUNTATA.

Aifa, Tar Lazio, Consiglio di Stato: pareri contrastanti

I risultati dello studio Rischio e Prevenzione

*I PUFA Omega-3 alla dose di 1g/die **non si sono dimostrati efficaci** nel prevenire la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti con fattori multipli di rischio ma non infartuati. I risultati dello studio Rischio e Prevenzione, effettuato da MMG su una ampia popolazione italiana, concordano, in prevenzione primaria, con altri risultati recenti sull'inefficacia o scarsa efficacia di questi prodotti nella prevenzione secondaria (post infarto).*

Aifa, Tar Lazio, Consiglio di Stato

Nel primo numero di Infofarma (gennaio-febbraio 2013) è stata data comunicazione in merito alla decisione di AIFA di escludere dalla rimborsabilità a carico del SSN dei medicinali appartenenti alla classe omega-3, se prescritti "per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio", e di mantenerne la cessione gratuita per alcune dislipidemie familiari (Comunicato AIFA pubblicato sulla GU n.50 del 28-2-2013). Non si faceva alcun riferimento e non si davano spiegazioni in merito alle motivazioni della decisione.

L'esclusione dalla rimborsabilità degli omega-3 in prevenzione secondaria era stata contestata da una parte della classe medica e da alcune società scientifiche, perchè ritenuta ingiustificata. Due aziende farmaceutiche, produttrici di specialità a base di omega-3, hanno fatto ricorso al TAR del Lazio contro la decisione dell'AIFA, basandolo soprattutto su aspetti procedurali, ma contenente anche documentazione sull'efficacia del farmaco. Da parte del TAR, con sentenza n. 1574 dell'11 aprile 2013, è stato accolto in via cautelare il ricorso e sospesa la decisione dell'AIFA impugnata. L'udienza definitiva in merito al contenzioso è fissata per il 17 dicembre 2013.

L'AIFA, a sua volta, ha fatto immediato ricorso al Consiglio di Stato contro l'ordinanza del TAR Lazio, in attesa della decisione definitiva di dicembre. Questa è la sentenza del Consiglio di Stato formulata il 24 maggio 2013:

-Considerato che la CTS dell'AIFA ha ritenuto che non debba essere prevista la rimborsabilità dei medicinali appartenenti alla classe PUFA omega 3, in favore di pazienti affetti da pregresso infarto del miocardio, nell'esercizio di valutazioni di carattere tecnico che non appaiono affette da manifesta illogicità;

-Considerato che tali valutazioni sono state compiute nel procedimento di revisione del prontuario terapeutico;

-Ritenuto, quanto al danno, che il TAR ha già disposto la trattazione del merito del ricorso nell'udienza pubblicata del 17 dicembre 2013 e che, nelle more, risulta prevalente l'interesse pubblico al contenimento della spesa farmaceutica.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale accoglie l'appello dell'AIFA e per l'effetto, in riforma dell'ordinanza impugnata, respinge l'istanza cautelare proposta in primo grado.

Autore

L. Bozzini

Farmacista,
Verona.

In conclusione, resta in vigore la decisione AIFA del 5 dicembre 2012, secondo cui le specialità medicinali appartenenti alla classe PUFA omega 3 non sono rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale nella prevenzione secondaria dopo infarto del miocardio. Il 17 dicembre 2013 il TAR entrerà nel merito del ricorso delle aziende titolari delle specialità a base di omega-3 (Sigma Tau e SPA) e dovrebbe essere presa una decisione definitiva.

Rischio & Prevenzione

Sul *New England Journal of Medicine* del 9 maggio 2013 sono stati pubblicati i risultati di una grande ricerca italiana sulla prevenzione cardiovascolare³, lo studio Rischio e Prevenzione, effettuata da 860 medici di famiglia, a cui hanno partecipato per 5 anni oltre 12.000 pazienti di varie regioni italiane. Alla realizzazione dello studio, progettato dal Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale e dall'Istituto Mario Negri, hanno contribuito diverse Associazioni scientifiche, sindacali e cooperative della Medicina Generale italiana. (vedi Nota). I risultati di R&P saranno oggetto di un contributo più approfondito nel prossimo numero di Infofarma. Di seguito sono riportati i punti più salienti dell'articolo.

- I risultati di studi clinici sugli omega-3 sono discordanti e talora contraddittori, nel senso che, per alcuni, sono in grado di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari (aritmie, aterosclerosi, processi infiammatori e trombotici), così come la mortalità e morbilità dopo infarto del miocardio e in caso di insufficienza cardiaca; secondo altri, non sono niente di più che placebo⁴.

- Per tale motivo si decide di condurre uno studio clinico controllato randomizzato, in cui valutare, l'efficacia di un trattamento con omega-3 verso placebo nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, fatali e non, in una popolazione ad alto rischio (ipertesi, ipercolesterolemici, diabetici, ecc)⁵.

Rischio & Prevenzione presenta un duplice obiettivo:

- uno sperimentale: attraverso uno studio clinico controllato randomizzato, viene valutata l'efficacia di un trattamento con PUFA omega-3 nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, fatali e non, in una popolazione ad alto rischio (vedi principali risultati in Tabella 1);
- uno epidemiologico e di ottimizzazione assistenziale: si propone di valutare i risultati di una strategia preventiva, condivisa con i pazienti, basata sul meglio delle conoscenze disponibili. Sono arruolabili soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, in quanto portatori di fattori di rischio multipli (ad esempio, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, familiarità, ecc), tali da comportare un'alta probabilità di sviluppare eventi cardio-cerebrovascolari nei successivi 10 anni, oppure pazienti con pregressi eventi cardio-cerebrovascolari o manifestazioni cliniche di patologia aterosclerotica (ictus cerebrale, TIA, arteriopatie periferiche, precedenti interventi di rivascolarizzazione arteriosa, angina pectoris). Esclusi i pazienti con pregresso infarto del miocardio⁵.
- Tra febbraio 2004 e marzo 2007, sono inclusi nello studio 12.513 pazienti, di cui 6244 sono stati assegnati a random

al gruppo omega-3 (1 g/die) e 6269 al gruppo placebo. Un totale di 12.505 pazienti sono inclusi nelle analisi intention-to-treat, dei quali 6.239 trattati con omega-3 e 6.266 con placebo³.

- All'inizio dello studio, l'end point primario di efficacia è una composto costituito da morte, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. Dopo una valutazione in cieco a 1 anno, poiché il numero di eventi registrati è inferiore al previsto, l'end point primario viene modificato includendo mortalità ed ospedalizzazioni per cause cardiovascolari⁵.

- A un follow up mediano di 5 anni, l'end point primario di efficacia risulta simile nei due gruppi di trattamento: rispettivamente 11,7% dei pazienti trattati con omega 3, 11,9% in quelli sottoposti a placebo. (Tabella 1).

La conclusione a cui giungono gli autori dello studio, condotto in un'ampia popolazione di pazienti con molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ma senza storia di infarto del miocardio, è che, sulla base dei risultati, non vi è stato alcun vantaggio significativo degli omega-3 nel ridurre il rischio di morte o ricovero per cause cardiovascolari.

Tabella 1: Risultati dello studio Rischio e Prevenzione: End point primario e secondari

RISULTATI	OMEGA3, n. 6.239 %	PLACEBO, n. 6.255 %	P
End point primario	11,7	11,9	0,64
Decessi per cause cardiovascolari	2,3	2,2	0,80
Ricoveri per cause cardiovascolari	9,9	10,1	0,68
Decessi o infarto miocardio o ictus non fatali	7,8	7,5	0,64
Decessi per cause cardiovascolari o infarto miocardio o ictus non fatali	4,6	4,4	0,59
Eventi coronarici fatali o non fatali	5,0	5,2	0,51
Decessi per causa coronarica	1,3	1,2	0,66
Morte improvvisa per causa cardiaca o aritmia ventricolare maggiore	1,0	0,8	0,22
Morte improvvisa per cause cardiache	0,8	0,6	0,36

Riferimenti Bibliografici

1. Determinazione Aifa n. 50, 28 febbraio 2013, pubblicata in GU n. 82 del 9 aprile 2013
2. Ordinanza del TAR Lazio dell'11 aprile 2013 su ricorso di Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SPA
3. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 Fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-1808. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205409?query=featured_home#t=articleDiscussion
4. Infofarma n. 1 in http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Numero1_2013.pdf
5. Rischio and Prevenzione Investigators. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids and feasibility of optimizing preventive strategies in patients at high cardiovascular risk: rationale, design and baseline characteristics of the Rischio and Prevenzione study, a large randomized trial in general practice. *Trials* 2010;11:68-68.

Nota. Il Gruppo Collaborativo di R & P comprende una società di ricerca scientifica nella pratica della medicina generale (Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale – CSeRMEG); associazioni di medici di medicina generale (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale – FIMMG; Consorzio Sanitario – CoS; Associazione di cultura medica interdisciplinare – Ass.Cu.M.I.; Associazione di Medicina Integrata e Salute ntegrale – AMISI) e Istituti di ricerca (IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e Consorzio Mario Negri Sud). I nominativi delle persone coinvolte nello studio: sono pubblicati nella Supplementary Appendix dell'articolo, in http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1205409/suppl_file/nejmoa1205409_appendix.pdf

ANALISI ESPLORATIVA SULL'USO DI STATINE CON O SENZA N-3 PUFA IN PREVENZIONE SECONDARIA*

Autore

G Tognoni

Direttore
Conorzio
Negrisud

Per le ragioni più diverse - nostre priorità di lavoro, ri-analisi di dati per le sempre più frequenti "controversial views" su "[ir]-relevant issues" con i referee delle riviste - un lavoro concepito e sostanzialmente concluso anni fa (quando si dice: in tempi non sospetti) viene pubblicato mentre è in pieno sviluppo la molto più concreta controversia (amministrativa? legale? economica? di salute pubblica? di conflitti di interesse...?) sulla rimborsabilità degli omega-3 (la cui "letteratura" si è nel frattempo infinitamente arricchita, sia a livello epidemiologico che di trial clinici, ma non può essere ripresa in questa sede). Il commento più "normale" allo studio è quello che anzitutto prende alla lettera le domande-ipotesi del titolo:

1. Un uso sempre più intensivo di statine rispetto ai tempi del GISSI-Prevenzione, può "cancellare" o "confondere" di fatto l'effetto degli omega-3?
2. È pensabile invece che, in ogni caso, l'effetto antiaritmico di omega-3 (documentato post-hoc nel GISSI-P, ma molto solido) ne metta in evidenza in una grande popolazione di infartuati l'autonomia in termini di efficacia?
3. Può dunque avere senso utilizzare le coorti retro-prospettiche generabili con i database amministrativi per saggiare sulle popolazioni fortemente eterogenee della pratica cardiologica post-infarto, le potenzialità della "outcome effectiveness" che mira a verificare se quanto si vede-misura in un trial è riproducibile nelle popolazioni reali.

(N.B. "allora" questa tecnologia di analisi era ai suoi inizi, ora si è trasformata in una delle aree più affollate di ricerca, tanto da essere ormai una componente permanente di CIRCULATION).

La cosa più semplice e sicura è a questo punto la traduzione letterale dei risultati principali (vedi tabella1): "Su una popolazione di 14.704 pazienti con infarto e seguiti per un totale di 45.528 anni.paziente, 11.532 (78%) erano trattati con statine; di questi il 37.3% (n. 4302) riceveva anche n-3 PUFA. La sopravvivenza del gruppo "combinato" è risultata (nell'analisi multivariata) significativamente più alta ($p < 0.001$) con un HR=0.59 (0.52-0.66).

E' interessante notare che, in modo peraltro molto coerente con i risultati del GISSI-P, il "vantaggio" della combinazione rispetto alle statine non si esprimeva, al di là degli eventi fatali, nella riduzione di reinfarto, ma nel miglioramento di condizioni di aritmie come la fibrillazione atriale, e di scompenso."

[segue tabella]

Tab 1. Valori aggiustati dei principali outcome in pazienti trattati con sole statine o statine+Omega-3

OUTCOMES	Hazard ratio aggiustati (95% IC)	p
Mortalità totale	0,59 (0,52 a 0,66)	<0,001
Morte o infarto di miocardio	0,94 (0,86 a 1,02)	0,127
Morte o fibrillazione atriale	0,78 (0,71 a 0,86)	<0,001
Morte o insufficienza cardiaca	0,81 (0,74 a 0,88)	<0,001
Morte o stroke	0,66 (0,59 a 0,74)	<0,001

I risultati sono dunque andati al di là delle ipotesi "conservative" da cui si era partiti, tanto da imporre l'applicazione delle tecniche statistiche a loro volta più "conservative" (e internazionalmente richieste-accettate per questo tipo di popolazioni-analisi), per garantirsi al massimo da false conclusioni sulla causalità di una esposizione a farmaci rispetto ad endpoint come la mortalità.

Che cosa si può concludere da questi dati di una "analisi esplorativa"? I risultati sono tra i più "robusti" (per la statistica, e per la plausibilità con le conoscenze disponibili da altre fonti) che esistano in questo tipo di letteratura. Come tali entrano a far parte di uno scenario relativamente intricato che ha visto una conferma di specificità di ruolo anti-aritmico degli n-3 PUFA nel GISSI-HF, e risultati rigorosamente "neutri" in altre situazioni. Alcuni aspetti sono stati discussi nello studio R&P (di questo alla prossima "puntata").

Forse è opportuno – un po' per tutti gli attori, o stakeholders che dir si voglia – prendere il tempo dato dal TAR per sperimentare (almeno in un angolino di mercato come questo) un processo decisionale razionale e condiviso.

* **Exploratory Analysis on the Use of Statins with or without n-3 PUFA and Major Events in Patients Discharged for Acute Myocardial Infarction: An Observational Retrospective Study.**
PLOS ONE 2013; 8:E62772. www.plosone.org

IL PREZZO DEI FARMACI PER LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (CML): LA PROSPETTIVA DEGLI ESPERTI SUL PREZZO INSOSTENIBILE DEI TRATTAMENTI ANTITUMORALI

Sono riportati i punti più importanti contenuti nel documento pubblicato su *Blood*¹, a firma di 120 oncoematologi.



Immagine tratta da: Cancer docs denounce greedy pharma corporations. In <http://eideard.com/2013/04/25>

Che cosa determina il 'prezzo giusto', moralmente accettabile, dei farmaci antineoplastici? Un prezzo equo, ragionevole, in grado di garantire all'industria sani profitti, senza creare gravi problemi di accesso ai malati o di sostenibilità economica ai sistemi sanitari. Applicare prezzi impossibili a farmaci da utilizzare in condizioni cliniche gravi, minacciose per la vita, è pura speculazione, è sciacallaggio.

Attraverso una positiva collaborazione con le aziende farmaceutiche, si è potuto disporre, nel 2012, di tre nuovi farmaci per il trattamento della leucemia mieloide cronica: bosutinib, ponatinib, omacetaxina, che si aggiungono ad altri tre approvati nell'ultimo decennio: imatinib, dasatinib e nilotinib. I tre nuovi prodotti presentano tuttavia prezzi astronomici: ponatinib 138.000 dollari all'anno, omacetaxina 28.000 dollari per la terapia di induzione e 14.000 per il mantenimento, bosutinib 118.000 dollari

all'anno. Nell'ultimo decennio, il costo delle terapie antineoplastiche sono all'incirca raddoppiate, passando da una media di 5.000 dollari al mese a più di 10.000 dollari al mese.

Come sono decisi i prezzi dei farmaci antineoplastici? Tra i molti fattori coinvolti, sembra che la formazione del prezzo segua una semplice formula: iniziare con il prezzo del prodotto simile più.

ecente presente sul mercato e tariffare il nuovo con il 10-20% (normalmente in più) di quel prezzo. Questo è ciò che si è fatto con l'imatinib (*Glivec*-Novartis) prezzato 2.200 dollari al mese nel 2001, sulla base del prezzo dell'interferon, che era allora il trattamento standard.

Daniel Vasella, ex presidente e amministratore delegato di Novartis, ha presentato in un suo libro lo sviluppo del *Glivec*, evidenziando l'imperativo morale e le pressioni esercitate da oncologi e pazienti, la necessità di sani margini di profitto, e la decisione di fissare per il farmaco, nel mondo, un prezzo medio di 2.200 dollari al mese, o 26.000 all'anno (30.000 negli USA). Questo prezzo era considerato, a quell'epoca (2001), elevato, ma opportuno e redditizio, in quanto, con una prevalenza negli USA di 30.000 pazienti leucemici e la penetrazione totale sul mercato, avrebbe garantito un reddito annuo negli Stati Uniti di circa 90-0.000.000 dollari, permettendo agevolmente il recupero dei costi di ricerca e sviluppo

del farmaco nel giro di 2 anni. Un decennio più tardi il suo fatturato annuo è stato, nel 2012, di 4.7 miliardi di dollari. I ricavi realizzati con *Glivec* nel corso degli ultimi 10 anni costituiscono profitti assai lauti per l'azienda, ma determinano grandi costrizioni per chi deve pagare i farmaci.

I pazienti possono diventare vittime finanziarie del successo del trattamento, dovendo ogni anno pagare prezzi astronomici per restare in vita.

In Europa e in molti paesi sviluppati, l'assistenza sanitaria universale protegge e libera i pazienti dalle ansie economiche dirette della malattia. Ma anche in tali paesi i prezzi elevati creano notevoli difficoltà finanziarie e di accesso ai farmaci.

Molti clinici non hanno voluto prendere parte alla protesta solo perché avevano paura di perdere i finanziamenti per la ricerca da parte dell'industria; o chi vi ha partecipato teme ora di esserne escluso. Ma era doveroso affrontare questo problema, in quanto il mondo farmaceutico è privo di moralità, e tutto ciò è veramente insostenibile.

I prezzi insostenibili dei farmaci per il trattamento della leucemia mieloide cronica e di altre forme tumorali possono provocare danno ai pazienti. I prezzi dovrebbero certamente riflettere i benefici apportati, valutati in base a misure oggettive, quali il prolungamento della sopravvivenza, la riduzione della neoplasia, il miglioramento della qualità di vita. Ma se l'accesso ai farmaci è proibitivo per costi moralmente inaccettabili, allora si danneggiano i pazienti e la società e, quindi, battersi affinché siano ridotti e non superino determinati limiti è un dovere per salvaguardare la sopravvivenza dei malati. Il gruppo degli specialisti afferma che intende organizzare riunioni periodiche e campagne per ridurre i prezzi dei farmaci contro il cancro.

Referenze:

1. **Price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML), reflection of the unsustainable cancer drug prices: perspective of CML Experts.** Il documento è gratuitamente accessibile in: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2013/04/23/blood-2013-03-490003>.

DISTORSIONI E PARZIALITA' NEI REPORT DI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI IN DONNE CON CANCRO AL SENO

*Secondo una ricerca pubblicata nella rivista *Annals of Oncology*¹ del 10 gennaio 2013, in una percentuale elevata di studi clinici di fase III sui trattamenti di neoplasie al seno sono emerse parzialità e manipolazioni dei risultati e degli effetti avversi. I bias nel resoconto dei risultati è frequente in studi con end point primari negativi. I report sulla tossicità sono scarsi, specie in caso di studi con end point primari positivi.*

Gli studi clinici randomizzati (RCT), di fase III, dovrebbero valutare le differenze clinicamente importanti di end point primari che riflettono i benefici per i pazienti.

Lo studio aveva come obiettivo quello di valutare la qualità dei report su end point primari e sulla tossicità di RCT sul cancro al seno.

Su 164 studi revisionati da ricercatori canadesi del *Princess Margaret Cancer Centre - University of Toronto*, il 33% mostrava distorsioni nel riportare l'end point primario e il 67% nel segnalare la tossicità. Nessuna correlazione è emersa tra tali distorsioni e le fonti di finanziamento.

In questo studio sono stati identificati tutti gli RCT sulle terapie antineoplastiche pubblicati tra gennaio 1995 e agosto 2011. Su un totale di 568 articoli, 164 sono stati considerati idonei per essere inclusi nell'analisi. Tra i criteri di esclusione previsti: sperimentazioni cliniche con meno di 200 partecipanti, articoli di revisione, studi osservazionali, metanalisi, studi in corso, articoli di cui era disponibile solo l'abstract.

Con il termine di **bias** (distorsione) dei risultati in uno studio clinico, gli autori della ricerca hanno voluto intendere la presentazione selettiva nella pubblicazione di risultati favorevoli e l'esclusione da essa di quelli sfavorevoli, in particolare la descrizione inappropriata dell'end point primario e

Per **spin** (presentazione tendenziosa) si è voluto intendere il ricorso a strategie di report finalizzate a evidenziare che, nonostante differenze statisticamente non significative nell'end point primario, il trattamento sperimentale si dimostrava clinicamente vantaggioso, oppure a distrarre il lettore da risultati statisticamente non significativi. Negli studi analizzati, ciò appare soprattutto nell'abstract conclusivo, in cui si utilizzano frasi per suggerire che una ricerca, con end point primario negativo, appariva positiva sulla base di alcuni benefici evidenti in uno o più end point secondari. Gli autori della revisione di *Annals of Oncology* hanno prestato particolare attenzione ai risultati riportati nell'abstract degli studi, per il motivo che *"i medici con molti impegni spesso leggono solo questi riassunti degli articoli"*.

Dei 162 studi presi in considerazione, 72 (43,9%) presentavano un outcome positivo, con un valore di P significativo a favore dell'end point primario del braccio sperimentale dello studio. 54 studi (33%) erano invece riportati come positivi basandosi su end point secondari, nonostante non presentassero un vantaggio clinico statisticamente significativo in quello primario. Secondo gli autori della revisione, *"i report degli studi sono stati distorti ed utilizzati in modo subdolo nel tentativo di nascondere tali distorsioni"*. Dalla valutazione dei 162 studi inclusi nella ricerca è poi emerso che in 92 di essi (59%) non risultava nessun beneficio

dalla terapia sperimentale (vale a dire, end point primario negativo), ma erano stati utilizzati end point secondari per mostrare presunti benefici dal trattamento. Confrontati con i trial in cui l'end point primario tra due bracci aveva mostrato una differenza statisticamente significativa, gli studi con differenza di tale end point primario non raggiunta mostravano, nell'abstract conclusivo, una correlazione statisticamente significativa nel non riportarlo (27% contro il 7%).

Complessivamente, in 110 studi (67%) è stata osservata una descrizione inappropriata della tossicità. E' pure dimostrata un'associazione evidente tra descrizione parziale e distorta di eventi tossici ed esistenza di differenze statisticamente significative dell'end point primario tra braccia del trial. In altre parole, se uno studio aveva evidenziato un end point primario positivo, allora gli eventi tossici avevano maggiori probabilità di essere sotto-segnalati.

Un limite della revisione è che solo il 18% degli studi presi in considerazione erano stati in precedenza registrati nel database ClinicalTrials.gov.. Secondo gli autori della revisione *"in alcuni di questi studi vi è stata una tendenza alla modificazione dell'end point primario in rapporto con risultati raggiunti, suggerendo che potrebbe essere stata una strategia per far apparire positivo uno studio negativo"*; aggiungendo però che *"la registrazione in una database di uno studio non elimina necessariamente le distorsioni nel riportarne i risultati, anche se rende più facile scoprirle"*.

Gli autori dell'articolo hanno concluso affermando che *"E' urgentemente necessario predisporre report migliori e più accurati degli studi condotti. Gli editori di riviste e i revisori, che mettono la loro esperienza a servizio di tale problematica, sono molto importanti per garantire che questo avvenga. Anche i lettori devono tuttavia valutare criticamente i report, al fine di individuare potenziali parzialità e distorsioni. Crediamo che siano necessarie linee guida per migliorare il modo di preparare i report relativamente a efficacia e tossicità"*.

Referenze:

1. [F. E. Vera-Badillo, R. Shapiro, A. Ocana, E. Amir, I. F. Tannock](#) : *Annals of Oncology* January 9, 2013 doi:10.1093/annonc/mds636.

UN FARMACO PER LA PREVENZIONE DELL'HIV E DELL'AIDS

Polemiche, critiche e dissensi nei confronti delle autorità sanitarie americane

L'approvazione da parte del FDA dell'associazione emtricitabina + tenofovir a scopo profilattico pre-esposizione all'HIV, ha sollevato forte polemiche nel mondo scientifico. In questo articolo sono descritte le motivazioni riportate dall'agenzia nonché i limiti di questa strategia di prevenzione, tra cui lo sviluppo di ceppi virali farmaco-resistenti.

I principali interventi sino ad ora utilizzati per la prevenzione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono costituiti dall'impiego dei preservativi, da informazioni per la riduzione del rischio, dal test volontario dell'HIV. Tuttavia, l'insieme di questi interventi si è dimostrato, nel complesso, non del tutto adeguato, tanto da pensare alla necessità di nuove strategie di prevenzione dell'infezione. Si è ipotizzato che una di esse potesse essere il trattamento pre-esposizione al virus con farmaci antiretrovirali di persone HIV-negative e ad alto rischio di infezione.

In alcuni studi clinici randomizzati è stato sperimentato a scopo profilattico pre-esposizione all'HIV un prodotto di combinazione composto da emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (*Truvada*[®] - Gilead Sciences) e, sulla base dei risultati di tali studi, il produttore del farmaco ha presentato richiesta alla FDA di approvazione della indicazione "profilassi pre-esposizione all'HIV".

Il 16 luglio 2012, da parte dell'FDA, è stata concessa l'autorizzazione alla somministrazione monogiornaliera di *Truvada*[®] per "ridurre il rischio di infezione HIV in adulti sieronegativi ad alto rischio di contagio". L'approvazione di questa combinazione per profilassi pre-esposizione è una delle varie ragioni per cui alcuni esperti dell'HIV ritengono che "la fine dell'AIDS" sia in arrivo¹.

Il titolo di un articolo del Corriere della Sera Salute del 12 maggio 2012 era il seguente: "Svolta nella lotta all'AIDS, dopo trent'anni arriva la pillola che previene il contagio". Anche da parte di altri giornali, radio e televisione è stata attirata l'attenzione sui benefici della profilassi pre-esposizione con proclami particolarmente trionfalistici.

Ma tale ottimismo è giustificato?

Truvada[®] è una combinazione di due molecole che inibiscono la trascrittasi inversa ed è in commercio in Italia dal 2004 per il **trattamento** di adulti di età \geq 18 anni infetti da HIV. La posologia è una compressa orale, una volta al giorno. Il prezzo di una confezione da 30 compresse è di 713 €.

La decisione dell'FDA di concedere la nuova indicazione all'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato si basa sui risultati di due ampi studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo - iPrEx e Partners PrEP - e sul voto a maggioranza favorevole dell'*Antiviral Drugs Advisory Committee*, organo scientifico di consulenza dell'FDA.

Lo studio (iPrEx) *Pre-Exposure Prophylaxis Initiative* è stato condotto per due anni - dal luglio 2007 al dicembre 2009 - su 2.499 uomini (gay, transgender e maschi bisessuali) di sei paesi: Stati Uniti, Sud Africa, Brasile, Thailandia, Ecuador e Perù. Nel corso della ricerca si sono osservate 131 infezioni da HIV, di cui 48 nel gruppo sottoposto a profilassi e 83 nel gruppo placebo, con una

riduzione dell'incidenza del 44% (IC 95%: 15%-63%; $P = 0,005$)² Nello studio Partners PrEP, condotto in Kenya ed Uganda, sono state seguite 4.758 coppie eterosessuali sierodiscordanti (sieropositività di uno dei due partner) per un massimo di tre anni. I risultati³ hanno evidenziato che, in tale periodo, si sono verificate 82 nuove infezioni da HIV: 17 tra 1.584 trattati con tenofovir, 13 tra 1.579 trattati con emtricitabina/tenofovir e 52 tra quelli trattati con placebo, con una riduzione del rischio di contagio di circa il 75% nei soggetti trattati con il prodotto di associazione (IC 95%: 55% - 87%; $P < 0.001$). In entrambi gli studi l'efficacia è apparsa strettamente correlata all'adesione al trattamento, in quanto la profilassi pre-esposizione funziona nella misura in cui si raggiungono adeguati livelli ematici dei farmaci antiretrovirali. In altre indagini sono invece emersi risultati contrastanti.

Nello studio TDF₂ è stato evidenziato che l'associazione dei due antivirali presenta un'efficacia profilattica simile a quella degli studi visti in precedenza ma, nel contempo, si sono avuti preoccupanti scadimenti della densità minerale ossea correlati all'assunzione del farmaco⁴. Lo studio FEM-PrEP⁵ è stato invece interrotto precocemente, in quanto è risultato che emtricitabina/tenofovir non riduceva in modo significativo la percentuale di contagio HIV tra le persone trattate.

La posizione dell'*Antiviral Drugs Advisory Committee*⁶ favorevole alla nuova indicazione di *Truvada*[®], dopo valutazione dell'efficacia di un impiego cronico del farmaco, è bene riassunta dalle motivazioni dell'esperta che presiedeva il Comitato.

"Alla base della mia decisione sta il fatto incontrovertibile che in oltre 30 anni di pandemia HIV, 60 milioni di persone sono state infettate e 30 milioni sono morte. Centinaia di milioni sono ad alto rischio. Non esiste un vaccino efficace disponibile e neppure è all'orizzonte. Dopo un attento studio e riflessione, sono giunta alla conclusione che la profilassi pre-esposizione è una strategia che, opportunamente utilizzata e monitorata, può contribuire a invertire la tendenza"

FDA ha approvato la nuova indicazione di *Truvada*[®] per ridurre il rischio di contagio da HIV in soggetti non infetti ad alto rischio di infezione o che possono avere rapporti sessuali con partner infetti da HIV. Il farmaco, da assumere giornalmente, va utilizzato per la profilassi pre-esposizione in combinazione con pratiche di sesso sicuro per ridurre il rischio di infezione in adulti ad alto rischio⁷.

In merito alla posizione dell'*Antiviral Drugs Advisory Committee*, ed alla susseguente decisione della FDA, non sono mancati forti dissensi e numerose critiche di molti che ritengono la combinazione emtricitabina/tenofovir, per vari motivi, poco utile e affidabile per la prevenzione del contagio da HIV. Di seguito sono riportate le principali motivazioni di tali posizioni critiche.

Non risulta che fino ad ora sia stata richiesta autorizzazione all'agenzia europea (EMA) di ottenere l'indicazione "prevenzione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana".

Principali punti critici

- La profilassi pre-esposizione con emtricitabina/tenofovir per ridurre il rischio di contagio da HIV richiede che persone non infette ingeriscano un potente composto antiretrovirale secondo un programma rigoroso, forse per un periodo di tempo indefinito. In altri termini, si deve trattare una persona sana perché non si ammali, mentre sta seguendo una strategia complessiva di prevenzione, che prevede test regolari per l'HIV ed altre malattie sessualmente trasmissibili, l'uso corretto del preservativo, la conoscenza del proprio stato sierologico e di quello del/i partner. Nella vita reale, soddisfare questi requisiti è molto più facile a dirsi che a farsi⁸.
 - Esiste un deficit nell'accesso ai farmaci antiretrovirali per le popolazioni che ne hanno bisogno per prolungare la loro vita. A fronte dell'attuale situazione economica globale, come è possibile dare questi farmaci come prevenzione a popolazioni ad alto rischio, mentre persone che la malattia ce l'hanno e hanno bisogno dei farmaci continuano a non essere curate?⁹
 - Espandere l'uso degli antiretrovirali fino ad includere la profilassi pre-esposizione aumenterà il rischio di resistenze, che già ora è un problema grave. L'HIV è un virus che si evolve rapidamente e lo sviluppo di resistenze crea di continuo la necessità di cambiare il regime terapeutico modificando le classi dei farmaci. La spaventosa situazione che si è creata oggi con gli antibiotici dovrebbe servire da lezione in caso di iniziative volte ad estendere i modi in cui usiamo gli antiretrovirali⁹.
 - Si stima che, complessivamente, solo il 40% della popolazione mondiale colpita da AIDS sia a conoscenza del proprio stato di malattia (80% negli USA), e che molte persone che conoscono il proprio stato non ne abbiano informato i partner o non conoscano lo stato di questi ultimi. Anche se l'FDA ha pubblicato una *Medication Guide* particolarmente rigorosa per la prescrizione e l'utilizzo di *Truvada*[®], vi è la possibilità che queste popolazioni di soggetti, se non vi si attengono, possano sviluppare ceppi virali farmaco-resistenti. Questo è quanto sostiene *AIDS Healthcare Foundation*¹⁰ (AHF), la più grande organizzazione AIDS nel mondo, che considera "irresponsabile" la decisione di autorizzazione al commercio concessa dall'FDA.
 - Quanti dissentono dalla decisione della FDA sostengono anche che la disponibilità di un farmaco per prevenire l'infezione da HIV darà un messaggio sbagliato e porterà ad abbassare la guardia, riducendo i comportamenti sessuali sicuri come l'uso del profilattico.
 - I costi assai elevati della profilassi peserebbero in modo estremamente oneroso sulle spese sanitarie.
- Truvada*[®] può causare effetti avversi gravi:
- Acidosi lattica anche letale
 - Epatomegalia grave con steatosi, compresi casi letali
 - Esacerbazione acuta, grave, di epatite B in soggetti infettati da HBV

Un farmaco per la prevenzione dell'hiv e dell'aids Polemiche, critiche e dissensi nei confronti delle autorità sanitarie americane

Numeri 2-3, 2013

- Insorgenza o peggioramento di danni renali, compresi insufficienza renale acuta e sindrome di Fanconi
- Diminuzione della densità minerale ossea
- Sindrome da immuno-ricostituzione

Altri possibili effetti indesiderati di *Truvada*[®] (osservati in più di 1 paziente su 10) sono: ipofosfatemia, cefalea, vertigini, diarrea, vomito, nausea, aumento dei livelli di creatin-chinasi nel sangue, dolori di stomaco, riduzione del peso.

Riferimenti Bibliografici

1. Montaner J. The end of AIDS? We have the tools. *Globe and Mail* 2012 Jul 30
2. Grant RM et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Eng J Med* 2010; 363:2587-99.
3. Baeten JM. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Eng J Med* 2012; 367:399-410.
4. Thigpen MC et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana *N Engl J Med*. 2012; 367:423-34.
5. Van Damme L et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
6. Feinberg J. Truvada PrEP: why I voted " *Ann Int Med*. 2012; 157:519-20.
7. FDA NEWS RELEASE. In <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>.
8. Steinbrook R. Preexposure prophylaxis for HIV infection. *JAMA* 2012; 308:865-6.
9. Editorial. [Treatment as prevention for HIV](#). *The Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11: 651.
10. AIDS Healthcare Foundation: www.aidshealth.org/archives/13905. Accesso dicembre 2012.

DABIGATRAN CONTROINDICATO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE D'ORIGINE VALVOLARE

Dabigatran etexilato (Pradaxa®) è un anticoagulante orale, inibitore diretto della trombina, la cui principale indicazione autorizzata è la prevenzione del rischio di ictus e di embolia sistemica in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare. Per mancanza di studi in merito, il farmaco non aveva ricevuto l'indicazione "trattamento della fibrillazione atriale da valvole cardiache". Un'avvertenza contenuta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto invitava a non utilizzare Pradaxa® in pazienti portatori di protesi valvolari cardiache¹. In base ai risultati di uno studio ad hoc disegnato, RE-ALIGN, il dabigatran è ora controindicato nella fibrillazione atriale valvolare^{1,2}.

Nel giugno 2012, *American Heart Journal* pubblica il disegno di RE-ALIGN², uno studio clinico europeo comparativo, prospettico, randomizzato, di fase II, della durata di 12 settimane, finalizzato a valutare dabigatran vs warfarin in soggetti ospedalizzati sottoposti a recente intervento chirurgico di impianto di valvola meccanica a due emidischi (aortica o mitralica o entrambe), oppure in pazienti sottoposti allo stesso intervento nei tre mesi precedenti alla randomizzazione e che stanno già assumendo l'antagonista orale della vitamina K.

Lo studio include due gruppi diversi: nel primo i pazienti sono randomizzati nel corso della loro permanenza in ospedale; nel secondo la randomizzazione è avvenuta dopo più di 3 mesi dall'intervento in soggetti attualmente trattati con warfarin che passano al dabigatran².

RE-ALIGN è uno studio di dose-finding: sono previsti tre possibili regimi di dosaggio di dabigatran: 150, 220, 300 mg due volte al giorno, con la dose iniziale stabilita in funzione della clearance della creatinina del singolo paziente². Nei gruppi warfarin, l'INR deve essere compreso tra 2 e 3 oppure tra 2,5 e 3,5 e ciò in base alla presenza di fattori di rischio e al posizionamento della valvola meccanica².

Il disegno prevede un campione di 405 pazienti, da assegnare a random a dabigatran o warfarin in un rapporto di 2:1. Con dabigatran dovrebbero essere trattati circa 270 pazienti².

Risultati

L'11 dicembre 2012, la società produttrice di dabigatran, Boehringer Ingelheim, annuncia che ha interrotto lo svolgimento dello studio RE-ALIGN. L'interruzione precoce è avvenuta in quanto nel gruppo dabigatran è stato evidenziato un numero significativamente maggiore di eventi tromboembolici (trombosi valvolare, ictus, infarto del miocardico) e di sanguinamento maggiore (prevalentemente effusioni pericardiche post-operatorie necessitanti di intervento per compromissione emodinamica) rispetto al gruppo trattato con warfarin. [vedi Tabella]³.

Tabella 3. Pazienti dello studio RE-ALIGN con eventi tromboembolici o emorragici al 10 dicembre 2012 (Tabella ripresa con modifiche da FDA Drug Safety Communication²)

	Pradaxa* (n=160)	Warfarin* (n=89)
Decessi	1 (0,6%)	2 (2,2%)
Ictus	8 (5,0%)	0 (0%)
Eventi embolici sistemici (EES)	0	0
TIA	2 (1,3%)	2 (2,2%)
Trombosi valvolare (TV)	4 (2,5%)	0
Infarto del miocardio	3 (1,9%)	0
Composito: decessi, ictus, EES, TIA, TV, infarto	16 (10%)	4 (4,5%)
Sanguinamenti maggiori	6 (3,8%)	1 (1,1%)
Sanguinamento maggiore pericardico	5 (3,1%)	0
Sanguinamento di ogni tipo	36 (22,5%)	12 (13,5%)

*A causa delle titolazioni della dose di dabigatran e il passaggio da dabigatran a warfarin, i pazienti possono contribuire agli eventi di entrambe le colonne.

Commento

Dopo l'autorizzazione concessa nel 2011 al dabigatran per l'indicazione "prevenzione del rischio di ictus e di embolia sistemica in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare", l'aspettativa era rivolta, con una certa fiducia ed ottimismo, alla nuova indicazione, espressa in alcuni articoli in cui si sottolineava che lo studio RE-ALIGN mirava a indagare il beneficio del farmaco nei portatori di valvole. I titoli tendevano a considerare quasi come già acquisito il risultato. Ma una conto era stata l'attuazione di uno studio di non inferiorità per una data indicazione (il RE-LY⁴ aveva dimostrato che dabigatran non era inferiore, in termini di efficacia e sicurezza, al warfarin per l'indicazione poi autorizzata), un altro era ipotizzare l'estensione per il dabigatran a tutte le altre indicazioni del warfarin. Anche l'eccesso e l'approssimazione della comunicazione pubblicitaria può portare a giudizi erronei. La pubblicazione di due

casi drammatici di trombosi delle protesi meccaniche, avvenuti in Canada, in due donne con sostituzione valvolare, dopo switch da warfarin a dabigatran (impiegato off-label in modo improprio), aveva sollevato notevoli perplessità in merito all'efficacia e alla sicurezza del dabigatran⁵. Un'analisi *ad interim* del profilo beneficio/rischio del farmaco indagato in RE-ALIGN confermava un numero significativamente maggiore di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei gruppi sottoposti a dabigatran, consigliando l'interruzione dello studio.

Da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), il 14 dicembre 2012, è stata emanata la comunicazione che dabigatran è controindicato indistintamente in caso di protesi valvolari cardiache, sia meccaniche che biologiche. Il 7 gennaio 2013, una "nota informativa importante su Pradaxa®

(Dabigatran etexilato) dell'AIFA" dichiarava che "l'uso del farmaco è ora controindicato nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante. L'avvertenza già esistente nel paragrafo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sul fatto di non utilizzare Pradaxa® in pazienti portatori di protesi valvolari cardiache" (in quanto mancante di studi probatori) "è stata rafforzata in una controindicazione sulla base della disponibilità di nuovi dati provenienti da studi clinici"⁶.

Riferimenti Bibliografici

1. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
2. Van de Werf F et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012 ;163:931-937.e1.
3. FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. In <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>
4. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139-51
5. Price J et al. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol.* 2012, 60, 1710-11
6. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-pradaxa-dabigatran-etexilato-07012013>

Rubrica

A cura dello staff dell' *Italian Horizon Scanning Project* -

Dipartimento Farmaceutico, ULSS 20, Verona.



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

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

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

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

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

Autori

C Poggiani,
C Graiff,
D Pase,
R Joppi

Comitato
Scientifico
Italian
Horizon
Scanning
Project.

MELANOMA METASTATICO: COSA C'È DI NUOVO ALL'ORIZZONTE?

In questi anni stanno emergendo le prime terapie specifiche per il melanoma non resecabile o metastatico che, secondo i risultati degli studi clinici, potrebbero apportare un vantaggio ai pazienti in termini di sopravvivenza rispetto agli approcci terapeutici utilizzati correntemente. Tra questi nuovi farmaci sono in fase di valutazione anche terapie personalizzate, cioè attive selettivamente nel sottogruppo di pazienti che esprime la mutazione del gene BRAF.

Inquadramento della patologia

Il Melanoma cutaneo è un tumore melanocitario il cui sviluppo è prevalentemente associato a presenza di nevi clinicamente atipici o displastici, a storia di melanomi pregressi o a storia familiare di melanoma. Ulteriori potenziali fattori di rischio sono la predisposizione genetica e l'esposizione ai raggi solari^{1,2}.

Nel 2006 la prevalenza di melanoma cutaneo in Italia è stata pari a 159/100.000, corrispondente a 80.000 pazienti affetti da malattia (42% di sesso maschile)³, con una sopravvivenza relativa dopo 1 e 5 anni dalla diagnosi di, rispettivamente, del 96% e 85%⁴. Lo sviluppo di metastasi ricorre nel 10-15% dei pazienti⁵. Tra i pazienti con melanoma localmente avanzato in stadio III la sopravvivenza a cinque anni varia dall'85% al 29%, a seconda del numero di linfonodi coinvolti, dell'eventuale presenza di ulcerazione e dell'età del paziente⁶. Tra i pazienti allo stadio IV (melanoma metastatico) la probabilità di sopravvivenza a un anno varia dal 62% al 33%, a seconda del grado di diffusione delle metastasi⁷. Recentemente è stato scoperto che lo sviluppo del melanoma è spesso associato alla presenza di mutazioni genetiche a carico di enzimi coinvolti nella regolazione dei processi di sopravvivenza, proliferazione e differenziamento cellulare, quali BRAF, NRAS, cKIT⁸.

BRAF codifica per l'omonima chinasi che regola l'attivazione di altri intermediari (MEK e ERK) della via di sopravvivenza e proliferazione delle chinasi MAP (cascata RAF/MEK/ERK). Tale gene risulta mutato prevalentemente nei melanomi superficiali e non secondari a esposizione cronica al sole⁸. La frequenza di mutazione del gene BRAF varia dal 36% al 45% dei casi ed ha valore predittivo accertato nei confronti della risposta al trattamento con farmaci mirati⁵.

Approccio terapeutico tradizionale

Il melanoma avanzato, cioè non resecabile (stadio IIIc) o metastatico (stadio IV), è una patologia ad oggi incurabile e priva di trattamento standard, per cui l'inclusione in studi clinici è sempre stata considerata l'opzione preferenziale. Al di fuori dei protocolli sperimentali, la terapia sistemica ha sempre avuto lo scopo di rallentare la progressione della patologia e di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Prima dell'introduzione dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare il trattamento medico consisteva in una monochimioterapia (verso la quale una chemioterapia di combinazione non ha dimostrato superiorità) o in diverse forme di immunoterapia. I principali farmaci utilizzati, come indicato in diverse linee guida^{9,10}, sono i seguenti:

- dacarbazina, autorizzato per il melanoma maligno e utilizzato in Italia previa importazione¹¹. Fino ad oggi, dacarbazina ha rappresentato il farmaco di riferimento^{9,10}, inducendo una risposta nel 15-20% dei pazienti trattati (risposte complete <5%) per la durata di 5-6 mesi¹²;
- temozolamide, utilizzato in pazienti non eleggibili al trattamento con dacarbazina (uso *off-label* consolidato sulla base dei dati di letteratura)¹³;
- fotemustina, autorizzato per il trattamento del melanoma maligno disseminato, comprese le localizzazioni cerebrali¹⁴;
- taxani (paclitaxel¹³ e docetaxel), utilizzati in pazienti precedentemente trattati (uso *off-label* consolidato sulla base dei dati di letteratura);
- citochine (interferone e interleuchina 2), utilizzati in generale in pazienti con melanoma metastatico^{9,13}.

Nuovo approccio terapeutico

In questi anni stanno emergendo le prime terapie specifiche per il melanoma non resecabile o metastatico che, secondo i risultati degli studi clinici, potrebbero apportare un vantaggio ai pazienti in termini di sopravvivenza rispetto agli approcci terapeutici utilizzati correntemente.

Tra le novità rientra ipilimumab (Yervoy), immunoterapia per il melanoma avanzato sia in pazienti precedentemente trattati^{15,16}, sia in prima linea di trattamento¹⁷. Per la prima indicazione, ipilimumab ha ricevuto

l'autorizzazione all'immissione in commercio in EU nel 2011¹⁸ e in Italia nel febbraio 2013 (vedi profilo su ipilimumab)¹⁹. Il farmaco è tutt'ora in fase III di studio per la seconda indicazione.

Sono poi in arrivo alcune terapie personalizzate specifiche per il trattamento della sottopopolazione di pazienti con melanoma avanzato che presentano la mutazione del gene BRAF, quali vemurafenib (Zelboraf), già approvato in EU nel 2012^{20,21}, dabrafenib^{22,22} e trametinib²³ attualmente in valutazione all'EMA²⁴. In vista dei nuovi farmaci, le raccomandazioni incluse nelle linee guida internazionali sul melanoma avanzato sono state completamente rivoluzionate, sia per quanto riguarda la diagnosi, sia per quanto riguarda l'approccio terapeutico^{1,2}.

In fase di diagnosi, i pazienti con melanoma metastatico dovrebbero essere sottoposti al test molecolare per verificare la presenza di eventuali mutazioni del gene BRAF, al fine di individuare i pazienti con la mutazione BRAF^{V600} e, pertanto, potenzialmente candidabili al trattamento con vemurafenib (ad oggi è l'unica terapia personalizzata autorizzata in EU ma non ancora in commercio in Italia)^{1,2}. Il test genetico per questa mutazione è stato sviluppato e validato per la prima volta unitamente allo stesso vemurafenib¹⁹. Analogamente ciascuno degli altri due farmaci in arrivo (trametinib²⁵ e dabrafenib²⁶) è stato sviluppato unitamente al proprio test genetico per l'individuazione della popolazione target.

Melanoma metastatico. Cosa c'è di nuovo all'orizzonte?

Per quanto riguarda il trattamento, le nuove linee guida raccomandano come terapia di prima scelta vemurafenib in pazienti con la mutazione BRAF^{V600}, e ipilimumab in tutti gli altri. Solo in caso di carenza di tali farmaci e indisponibilità di protocolli sperimentali, dovrebbe essere riconsiderato l'approccio terapeutico tradizionale (vedi sopra)^{1,2}. L'arrivo di questi farmaci sul mercato italiano è atteso nell'arco di 12-36 mesi. Di seguito è presentata una sintesi di efficacia e sicurezza di ciascun farmaco.

Ipilimumab per la prima linea di trattamento del melanoma avanzato

Ipilimumab (IPI) è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene di superficie CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), costitutivamente espresso sui linfociti T e responsabile dell'inibizione di questi ultimi. Bloccando tale antigene, IPI causa l'attivazione dei linfociti T favorendone la proliferazione e sostenendo la risposta immunitaria contro le cellule tumorali²⁰.

•**Efficacia.** Nello studio registrativo di fase III¹⁷, randomizzato, in doppio cieco, 502 pazienti con melanoma avanzato sono stati randomizzati a ricevere IPI (10 mg/kg, ev) o placebo (PBO), entrambi in aggiunta a dacarbazina (DAC). Il trattamento sperimentale è stato somministrato nelle settimane 1, 4, 7, 10, seguito da sola D ogni 3 settimane fino alla settimana 22 (induzione). Dalla settimana 24, in caso di risposta o malattia stabile, i pazienti sono stati trattati con IPI o PBO ogni 12 settimane (mantenimento). L'endpoint primario originariamente era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), successivamente

è stato cambiato con la sopravvivenza globale (OS) nel corso dello studio. La OS mediana (IPI vs PBO) nella popolazione intention to treat è stata pari a 11,2 vs 9,1 mesi (HR 0,72, p=0,001), con una percentuale di sopravvivenza a 3 mesi pari a 20,8% vs 1-2,2%. La frequenza di risposta, includendo risposta completa (RC), risposta parziale (RP) e malattia stabile (MS) (IPI vs PBO) è stata pari a 33,2% vs 30,2%, p=0,41; quella di RC pari a 1,6% vs 0,8%.

In un precedente studio di fase II in aperto, la percentuale di risposta (completa o parziale) in 72 pazienti trattati con IPI o IPI+DAC è stata pari a 5,4% e 14,3%, rispettivamente, con una percentuale di sopravvivenza a 36 mesi di 9% e 20%²⁷.

•**Sicurezza.** Gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza tra i pazienti trattati con IPI nello studio di fase III¹⁷ sono riportati in **Tabella 1**. L'incidenza di eventi avversi gravi tra i pazienti trattati con IPI è stata circa doppia di quella tra i pazienti trattati con placebo (56,3% vs 27,5, p<0,001). La frequenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata pari a 38,5% con IPI vs 8,0% con PBO¹⁷.

Tabella 1. Principali eventi avversi riportati nello studio di fase III condotto su ipilimumab per la prima linea di trattamento del melanoma avanzato.

	IPI+DAC, %	PBO+DAC, %
Eventi avversi totali	98,8	94,0
Eventi immuno-correlati totali*	77,7	38,2
Principali eventi avversi:		
▪ Diarrea	36,4	24,7
▪ Prurito	29,6	8,8
▪ Rash	24,7	6,8
▪ Piressia	36,8	9,2
▪ Brividi	11,3	4,0
▪ Perdita di peso	10,9	5,2
Epatite	1,6	0
▪ Aumento ALT	33,2	5,6
▪ Aumento AST	29,1	5,6

*Gli eventi immuno-correlati sono quelli in cui è implicato il sistema immunitario. **ALT**: alanina-aminotransferasi; **AST**: aspartato-aminotransferasi; **DAC**: dacarbazina; **IPI**: ipilimumab; **PBO**: placebo

Terapie personalizzate dirette contro il melanoma avanzato con mutazione BRAF^{V600}

In presenza del gene BRAF mutato le chinasi BRAF e MEK, coinvolte nella regolazione della via di sopravvivenza e proliferazione delle chinasi MAP (cascata RAF/MEK/ERK) sono più suscettibili all'inibizione da parte di piccole molecole⁸.

Vemurafenib²⁸ (VEM) e dabrafenib²⁹ (DAB) sono inibitori dell'enzima BRAF mutato, mentre trametinib³⁰ (TRA) è un inibitore di MEK.

Gli studi di fase III disponibili su questi tre farmaci^{21,22,23} sono stati condotti in pazienti con melanoma metastatico, con esclusione di quelli che presentavano metastasi cerebrali. Vemurafenib²¹ e dabrafenib²² hanno dimostrato di essere efficaci in pazienti con melanoma metastatico che esprimono la

mutazione BRAF^{V600E}, mentre trametinib ha dimostrato di essere efficace in presenza di mutazione BRAF^{V600E} o BRAF^{V600K}, sia in monoterapia nello studio di fase III²³, sia in associazione con dabrafenib in uno studio di fase I/II³¹.

Vemurafenib

Efficacia. Nello studio registrativo di fase III, randomizzato, condotto in aperto (BRIM-3), 675 pazienti con melanoma avanzato positivo alla mutazione BRAF^{V600E} e precedentemente non trattati sono stati randomizzati a ricevere VEM (960 mg per via orale due volte al giorno) o DAC ev. I pazienti dovevano essere privi di metastasi cerebrali. Originariamente, l'endpoint primario dello studio era la OS e in un secondo tempo è stato aggiunto, come endpoint co-primario, la sopravvivenza libera da progressione (PFS)²¹.

Nell'analisi intermedia condotta al verificarsi del 60% degli eventi di morte attesi, VEM ha dimostrato di prolungare, rispetto a DAC, sia la OS mediana (9,2 vs 7,7 mesi, HR 0,37, $p < 0,0001$) che la PFS mediana (5,32 vs 1,61 mesi, HR 0,26, $p < 0,0001$)^{21,32}. In seguito a questi risultati i pazienti trattati con DAC hanno avuto la possibilità di essere trasferiti al trattamento con VEM. L'analisi conclusiva ha confermato la superiorità di VEM vs DAC (OS mediana 13,2 vs 9,9 mesi, HR 0,67, $p = 0,0003$), con una probabilità di sopravvivenza a 12 mesi pari a 55% vs 44%. La percentuale di RC+RP al trattamento è stata del 48,4% con VEM vs 5,5% con DAC ($p < 0,0001$)³².

Sicurezza. L'incidenza di eventi avversi è stata pari a 97% con VEM vs 90% con DAC e quella di eventi avversi seri a 33% vs 16%. Il 6% dei pazienti trattati con VEM ha interrotto il trattamento a causa di problemi di sicurezza rispetto al 4% di quelli trattati con DAC. I principali eventi avversi rilevati nella popolazione trattata durante lo studio sono illustrati in Tabella 2^{21,32}.

Tabella 2. Principali eventi avversi nella popolazione trattata durante lo studio di fase III BRIM-3

Eventi avversi	Vemurafenib, %	Dacarbazina, %
Pelle e tessuti sottocutanei		
Rash	36	1
Alopecia	35	2
Reazioni di fotosensibilità	30	4
Prurito	22	1
Ipercheratosi	20	0
Eritema	11	1
Cheratosi attinica	6	3
Sistema muscoloscheletrico		
Artralgia	49	3
Myalgia	12	1
Dolore alle estremità	13	6
Altri		
Mal di testa	21	9
Diarrea	25	12
Diminuzione di appetito	16	7
Neoplasie maligne o benigne		
Papilloma cutaneo	18	0
Carcinoma a cellule squamose cutaneo	12	<1
Cheratoacantoma	8	0
Cheratosi seborroica	7	1

Melanoma metastatico. Cosa c'è di nuovo all'orizzonte?

L'insorgenza di neoplasie della pelle è stato riscontrato quasi esclusivamente con VEM (Tabella 2) e, tra queste, il carcinoma a cellule squamose (CCS) e il cheratoacantoma sono risultati essere gli eventi avversi seri più frequenti e sempre correlati al farmaco.

In 62 pazienti analizzati nello studio BRIM 3, il CCS della pelle si è manifestato in media dopo 8,3 settimane di trattamento (range 2,7-24,9 settimane). Tutti i casi di CCS cutaneo sono stati trattati chirurgicamente senza modifiche significative della terapia assegnata rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato questo evento avverso. Nel *Risk Management Plan* incluso nell'EPAR è stato previsto, oltre alle attività di farmacovigilanza ordinaria, un programma di monitoraggio specifico per il rischio di insorgenza di carcinoma della cute sia a cellule squamose che a cellule non-squamose³².

Dabrafenib

Efficacia. Nello studio registrativo²² di fase III condotto in aperto (BREAK-3), 250 pazienti con melanoma avanzato e mutazione BRAF^{V600E} sono stati randomizzati a ricevere il trattamento di prima linea a base di DAB (150 mg due volte al giorno) o DAC ev. I pazienti non dovevano avere evidenze di metastasi cerebrali attive e potevano essere stati trattati in precedenza con interleuchina-2. Dopo un follow-up mediano di 5 mesi, la PFS mediana (endpoint primario; DAB vs DAC) è stata pari a 5,1 vs 2,7 mesi (HR 0,30; p<0.0001). Sono morti l'11% dei pazienti trattati con DAB vs il 14% di quelli trattati con DAC. L'HR per la OS è risultato pari a 0,61 con IC95% (0,25-1,48). La frequenza di risposta (RC+RP+MS) al trattamento è stata pari a

91% vs 54%. Le sole risposte complete hanno avuto un'incidenza pari a 3% vs 2%.

In un precedente studio di fase II (BREAK-2)³³, la probabilità di sopravvivenza a 6 mesi tra i 76 pazienti trattati con VEM è risultata essere pari al 75%.

Sicurezza. Nello studio BREAK-3²² l'incidenza di eventi avversi (DAB vs DAC) è stata pari a 53% vs 44%. Eventi avversi rilevati solo tra i pazienti trattati con DAB, sono stati ipercheratosi di grado 2 (12%), di grado 3 (<1%) o di grado 4 (<1%); eritrodiasia/ipercheratosi palmo-plantare di grado 2 (6%) o di grado 3 (2%); CCS/cheratoacantoma di grado 2 (2%) e grado 3 (4%); artralgia di grado 2 (5%) e grado 3 (<1%); mal di testa di grado 2 (5%); ipertensione di grado 2 (8%) e grado 3 (3%). In ciascun braccio di studio il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Trametinib

Efficacia. Nello studio registrativo di fase III in aperto (METRIC)²³, 322 pazienti con melanoma avanzato e la presenza della mutazione BRAF^{V600E} o BRAF^{V600K} (con esclusione di pazienti con metastasi cerebrali) sono stati randomizzati (2:1) a ricevere TRA orale (20 mg/die) o chemioterapia a base di DAC o paclitaxel. I pazienti potevano aver ricevuto un precedente trattamento (esclusi IPI e inibitori di BRAF o di MEK). La PFS (endpoint primario; TRA vs chemioterapia) nella popolazione intention to treat è stata pari a 4,8 vs 1,5 mesi, HR 0,45 (p<0,001). Dopo 6 mesi la percentuale di vivi era 81% vs 67% (HR di morte 0,54; p=0,01). La risposta (RC+RP+MS) è stata del 78% vs 40%, mentre quella di sola risposta completa 2% vs 0%.

Melanoma metastatico. Cosa c'è di nuovo all'orizzonte?

Sicurezza. I principali eventi avversi rilevati nello studio di fase III (TRA vs chemioterapia)²³ sono stati rash (57% vs 10%); diarrea (43% vs 16%); edema periferico (26% vs 3%); dermatite acneiforme (19% vs 1%); ipertensione (15% vs 7%). Alcuni eventi avversi si sono presentati solo tra i pazienti trattati con TRA: diminuzione della frazione di eiezione ventricolare (5,2%); disfunzione ventricolare (1,4%); eventi cardiaci correlati al farmaco (1%) in seguito ai quali il trattamento è stato interrotto; appannamento della vista (4%); corioretinopatia reversibile in un solo paziente. La frequenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata pari a 35% per TRA vs 22% per il controllo.

Riferimenti Bibliografici

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2012. Available from www.nccn.com.
2. Dummer R et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23(Suppl 7):vii86-vii91
3. Melanoma cutaneo. I tumori in Italia – Rapporto AIRTUM 2010. From www.registri-tumori.it
4. Melanoma cutaneo. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia – Rapporto AIRTUM 2011. From www.registri-tumori.it
5. Arkenau HT et al. Targeting BRAF for patients with melanoma. *British Journal of Cancer* 2011;104:392-8
6. Gershenwald JE et al 2010 TNM staging system cutaneous melanoma... and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1475-77
7. Balch CM et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206
8. Romano E et al. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 2011;12:913-22
9. Dummer R et al. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21(Suppl 5):v194-v197
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. National Comprehensive Cancer Network, version 3.2012
11. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/carenze-dei-medicinali> (accesso del 04/02/2013)
12. Lee B et al. Current management and novel agents for malignant melanoma. *Journal of Hematology & Oncology* 2012;5:3-7
13. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica> (accesso del 04/02/2013)
14. Fotemustina (Muphoran). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
15. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human_med_001465.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accesso del 05/02/2013)
16. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23
17. Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26
18. Ipilimumab (Yervoy) product information. Yervoy -EMA/H/C/002213 -II/0002
19. GU n.45 del 22/02/2013 - Determina AIFA 06/02/2013
20. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accesso del 05/02/2013)
21. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16 (plus Appendix)
22. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65
23. Flaherty KT et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 67:107-14
24. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/224612/2013 11/04/2013
25. Protocol for: Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14. DOI: 10.1056/NEJMoa1203421.
26. Supplement to: Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; published online June 25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X)
27. Hersh EM et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011; 29:489-498
28. Flaherty KT et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:809-819
29. Falchook GS et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012, 379:1893-1901
30. Falchook GS et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012, 13:782-789
31. Flaherty KT et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-703 (plus Appendix)
32. EPAR Vemurafenib
33. Trefzer U et al. BREAK-2: a phase IIa trial of the selective BRAF kinase inhibitor GSK2118436 in patients with BRAF mutation-positive (V600E/K) metastatic melanoma. *Pigment Cell Res* 2011; 24:990-1075, Abstract LBA1-1

STUDI CLINICI DI FASE III SUL MELANOMA METASTATICO ATTUALMENTE IN FASE DI RECLUTAMENTO IN VENETO

Di seguito sono riportati gli studi clinici di fase III sul melanoma metastatico che risultano attivi presso l'Istituto Oncologico Veneto, designato centro regionale di riferimento per il melanoma in Regione Veneto.

Farmaco sperimentale	Titolo dello studio	Identificativi studio: -protocollo -EUDRACT	Trattamento di controllo	Endpoint primario	Status centro
Nivolumab (BMS-936558)	Studio di fase III randomizzato, in aperto, di BMS-936558 versus terapia a discrezione dello Sperimentatore in soggetti affetti da melanoma in stadio avanzato (non operabile o metastatico) in progressione dopo trattamento Anti-CTLA-4	-CA209-037 -2012-001828-35	Terapie a discrezione dello sperimentatore	ORR OS	Aperto
Nivolumab (BMS-936558)	Studio di fase III , randomizzato, in doppio cieco, con la molecola BMS-936558 verso Dacarbazina, in soggetti con melanoma metastatico o non operabile non precedentemente trattati	-CA209-066 -2012-003718-16	Dacarbazina	OS	Aperto
Nilotinib (Tasigna)	Studio di fase III randomizzato multicentrico, in aperto finalizzato a confrontare l'efficacia di Tasigna ^R verso Dacarbazina nel trattamento di pazienti con melanoma con la mutazione c-Kit metastatico o inoperabile	-CAMN107B2301 -2009-015514-21	Dacarbazina	PFS	Aperto
Dabrafenib + Trametinib	Studio di fase III randomizzato, in aperto, di confronto tra l'associazione dell'inibitore di BRAF dabrafenib e l'inibitore di MEK trametinib verso l'inibitore BRAF vemurafenib in soggetti affetti da melanoma cutaneo metastatico non resecabile (stadio IIIc) o metastatico (stadio IV) positivo per la mutazione BRAF V600E/K.	-MEK116513 -2011-006088-23	Vemurafenib	OS	Aperto
Vemurafenib + Cobimetinib (GDC-0973)	Studio di fase III , in doppio cieco, controllato con placebo su vemurafenib rispetto a vemurafenib più GDC-0973 in pazienti affetti da melanoma localmente avanzato o metastatico, non resecabile, positivi alla mutazione BRAF ^{V600} e precedentemente non trattati	-GO28141 -2012-003008-11	Vemurafenib + placebo	PFS	In apertura

ORR: overall response rate; **OS:** overall survival; **PFS:** progression-free survival

NOVITÀ SULLE REAZIONI AVVERSE

Autore

M R
Luppino

Farmacista,
ULSS 20,
Verona.

I propositi di questa rubrica sono quelli di pubblicare tempestivi aggiornamenti sul profilo di sicurezza di farmaci sia di impiego territoriale che ospedaliero, monitorando costantemente le comunicazioni rese note dalle principali Agenzie regolatorie e avendo cura, quando possibile, di approfondire le informazioni disponibili con dati provenienti da bollettini indipendenti o dalla letteratura, in modo da fornire al lettore un quadro esaustivo sulla segnalazione di nuove reazioni avverse. Periodicamente, infine, verranno pubblicate delle revisioni sul profilo rischio-beneficio di farmaci ad alto impatto prescrittivo, alla luce di nuove evidenze derivanti da revisioni sistematiche o da ampi studi farmacoepidemiologici.

Aumento del rischio di pancreatite, cancro al pancreas e alla tiroide **Exenatide, liraglutide,**

linagliptin/metformina, sitagliptin, sitagliptin/metformina, saxagliptin, vildagliptin

Ipglicemizzanti

Tutte le specialità

Classe A PT/PHT

Dall'autorizzazione all'immissione in commercio, l'intera classe terapeutica dei nuovi ipoglicemizzanti che agiscono sul sistema delle incretine è stata associata da diverse Agenzie regolatorie al rischio di sviluppare pancreatite. Inoltre, nel 2009, la FDA ha evidenziato un segnale di potenziale correlazione tra l'incetino-mimetico exenatide e il rischio di cancro al pancreas¹.

Nel marzo di quest'anno, la FDA e l'EMA hanno reso noto di avere intrapreso una revisione sui nuovi antidiabetici ed i due gravi eventi avversi^{2,3}. Le nuove evidenze attualmente in revisione provengono da uno studio i cui dati suggeriscono un aumento del rischio di pancreatite e di metaplasie del dotto pancreatico (modificazioni cellulari pre-cancerose) rilevato in un piccolo numero di campioni di tessuto pancreatico ottenuto da pazienti diabetici, deceduti per cause diverse dal diabete, trattati con incretino-mimetici (n=8) o con altre terapie (n=12) e confrontati con 14 controlli²⁻⁴.

Le conclusioni dello studio hanno evidenziato un incremento di circa il 40% della massa pancreatica nei trattati con incretino-mimetici, con un aumento della proliferazione delle cellule esocrine del pancreas e di displasia.

Sia la FDA che l'EMA hanno, comunque, dichiarato che fino a quando non verrà conclusa la revisione sulla sicurezza dei nuovi ipoglicemizzanti, le condizioni d'uso della classe terapeutica rimangono immutate^{2,3}.

La revisione dell'ISMP*

Dati recenti sulle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse relative alla classe dei nuovi antidiabetici, sia iniettabili (exenatide e liraglutide) che orali (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin), sono stati pubblicati ad aprile scorso dall'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) che ha condotto un'analisi selezionando solo le segnalazioni gravi pervenute alla FDA nell'intervallo temporale tra il luglio 2011 e il luglio 2012⁵. Nel periodo considerato, l'ISMP ha rilevato un totale di 1.723 segnalazioni di gravi eventi avversi imputabili agli incretino-mimetici; questi report

sono stati confrontati con un cluster di 574 segnalazioni di controllo relative a tre sulfoniluree di seconda generazione e alla metformina⁵. La valutazione delle reazioni avverse gravi ha consentito di evidenziare i seguenti segnali meritevoli di ulteriori approfondimenti da parte delle Agenzie regolatorie: pancreatite, cancro al pancreas, cancro alla tiroide, reazioni di ipersensibilità⁵.

Pancreatite

Il numero totale di casi di pancreatite segnalati nei 12 mesi considerati è stato di 831 report per l'intera classe degli incretino-mimetici rispetto a 18 casi nel gruppo di controllo⁵. L'analisi ha rilevato, rispetto al controllo, una forte associazione tra tutti e cinque gli ipoglicemizzanti e la pancreatite, con una sostanziale differenza tra i principi attivi iniettabili e quelli per via orale: rispetto al controllo, l'OR aggiustato in funzione delle caratteristiche dei report è risultato di 25,8 (IC 95% 17,4-46,4) per exenatide e liraglutide e di 20,8 (12,6-34,5) per sitagliptin, saxagliptin e linagliptin⁵. In valori assoluti, il numero maggiore di report di pancreatite è stato rilevato per la liraglutide con 326 segnalazioni, seguita dall'exenatide (236 casi), da sitagliptin (177 casi), da linagliptin (41 casi) e da saxagliptin (24 casi)⁵.

Cancro al pancreas

Il numero delle segnalazioni di cancro al pancreas imputabili ai nuovi ipoglicemizzanti è stato di 105 report in totale rispetto a 2 casi rilevati con il controllo⁵. Rispetto a quest'ultimo, l'OR aggiustato per i principi attivi iniettabili exenatide e liraglutide è stato pari a 23,3 (5,7-95,1) mentre l'OR per i farmaci ad uso orale sitagliptin, saxagliptin e linagliptin è stato di 13,5 (3,11-58,5)⁵.

In termini assoluti, il numero maggiore di segnalazioni di cancro al pancreas è stato registrato per l'exenatide con 71 report, seguita dal sitagliptin con 18 casi e dalla liraglutide con 14 casi⁵. La segnalazione di 1 solo report sia per saxagliptin che per linagliptin potrebbe essere imputata alla più recente immissione in commercio dei due principi attivi rispetto agli altri esponenti della medesima classe terapeutica⁵.

Cancro alla tiroide

In totale, i report di cancro alla tiroide per gli incretino-mimetici sono stati 32 rispetto ad 1 solo caso con il controllo⁵. Nell'ambito dell'intera classe, il grave evento avverso è risultato imputabile quasi esclusivamente ai due principi attivi iniettabili, con 17 report per la liraglutide e 14 casi per l'exenatide (OR 15,2 rispetto al controllo; 2-111,7); con l'ipoglicemizzante per via orale sitagliptin è stata rilevata una sola segnalazione di tale neoplasia⁵. Si ricorda che la FDA aveva ritenuto il cancro alla tiroide un segnale da approfondire sia per l'exenatide nel 2009 che per la liraglutide nel 2011^{1,6}.

Altre reazioni avverse

Per quanto riguarda le **reazioni di ipersensibilità gravi**, solo per linagliptin è stata osservata un'associazione statisticamente significativa rispetto al controllo (OR 7,7; 4,2-13,8)⁵. Le ADR più frequenti comprendevano angioedema, orticaria, rash ed esfoliazione cutanea⁵.

L'ISMP, infine, ha aggiornato le segnalazioni di **insufficienza o danno renale gravi**⁵, evento avverso già evidenziato dalla FDA nel 2009 per l'exenatide⁷. Nei 12 mesi oggetto dell'analisi, i report di insufficienza o danno renale gravi correlabili all'intera classe degli incretino-mimetici sono

stati 152 in totale rispetto a 72 casi con il controllo (OR non statisticamente significativo): 95 casi con exenatide, 23 con liraglutide, 16 con sitagliptin, 12 con linagliptin, 6 con saxagliptin⁵.

Le conclusioni dell'analisi dell'ISMP evidenziano, quindi, che il profilo di sicurezza relativo alle reazioni avverse valutate dei due principi attivi iniettabili potrebbe essere peggiore rispetto a quello dei farmaci per via orale come sitagliptin, rispetto al quale il tasso di segnalazione per exenatide e liraglutide è risultato di 10 volte maggiore⁵. Da rilevare, infine, che i casi di cancro alla tiroide segnalati sono stati riportati solo con gli incretino-mimetici iniettabili⁵. Ulteriori aggiornamenti sulla correlazione degli incretino-mimetici e l'insorgenza di pancreatite acuta, sono stati forniti da uno studio osservazionale di tipo caso-controllo recentemente pubblicato, non finanziato dall'industria farmaceutica⁸. L'obiettivo dello studio, che ha utilizzato dati di prescrizione relativi al periodo febbraio 2005-dicembre 2008, era quello di misurare l'associazione tra l'impiego di sitagliptin o di exenatide e il rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta⁸. I risultati dello studio, condotto su una popolazione di pazienti statunitensi affetti da diabete di tipo 2, con un'età media di 52 anni (casi=1.269 confrontati con un ugual numero di controlli trattati con altri ipoglicemizzanti), hanno evidenziato un incremento del rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta maggiore tra i trattati con sitagliptin o con exenatide rispetto ai controlli, con un OR di 2,24 (IC 95% 1,36-3,69; p=0,01) per gli utilizzatori correnti (esposti a sitagliptin o exenatide entro 30 giorni precedenti la diagnosi di pancreatite) e un OR di 2,01

(1,37-3,18; p=0,01) per gli utilizzatori recenti (esposti a sitagliptin o exenatide entro un range temporale da 30 giorni a 2 anni precedenti la diagnosi di pancreatite)⁸. Il commento che accompagna lo studio propone delle interessanti argomentazioni in riferimento al fatto che la pancreatite è il più comune fattore di rischio per lo sviluppo di cancro al pancreas⁹. Tale correlazione, a giudizio degli autori del commento, costituisce la reale questione cruciale sulla quale interrogarsi relativamente al profilo di sicurezza degli incretino-mimetici⁹. Il cancro al pancreas, infatti, si sviluppa dopo che più mutazioni somatiche progressive determinano la formazione di lesioni neoplastiche intraepiteliali del pancreas di grado crescente di severità che, a loro volta, in certi soggetti, portano alla trasformazione in neoplasie maligne⁹. Le lesioni neoplastiche intraepiteliali del pancreas, relativamente comuni nella popolazione di mezz'età, esprimono i recettori per le incretine (GLP-1). In individui che presentano lesioni neoplastiche intraepiteliali del pancreas preesistenti, quindi, la terapia con incretino-mimetici potrebbe promuovere la crescita di queste lesioni, determinando parziale ostruzione del dotto pancreatico e pancreatite⁹. Tuttavia, il trattamento con i nuovi ipoglicemizzanti potrebbe anche accelerare la progressione e la trasformazione delle lesioni neoplastiche intraepiteliali del pancreas, con lo stesso meccanismo noto per lo sviluppo del carcinoma mammario nelle donne che esprimono recettori per gli estrogeni⁹. Gli autori del commento concludono che sarebbero necessari ulteriori studi tossicologici sugli animali, in quanto ancora poco si conosce sugli effetti avversi a lungo termine degli incretino-mimetici a livello del pancreas esocrino⁹.

*L'ISMP è un'organizzazione statunitense no-profit che elabora tutte le segnalazioni di ADR presenti nel database della FDA (FDA Adverse Event Reporting System-FAERS), inserite sia dagli operatori sanitari che dalle ditte farmaceutiche. Ogni trimestre, dal totale dei dati FDA, vengono estratti solo i nuovi report provenienti dagli USA, relativi a eventi gravi o decessi (sono escluse le segnalazioni evidenziate negli studi clinici)⁵.

1. FDA, October 2009. NDA 021773 Supplement Approval. www.fda.gov (accesso del 15.05.2013).
2. EMA, Press release 23 March 2013: European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1 based therapies for type 2 diabetes. www.ema.europa.eu (accesso del 15.05.2013).
3. FDA, 14 March 2013. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. www.fda.gov (accesso del 15.05.2013).
4. Butler AE et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013, doi:102337/db12-1686.
5. ISMP, April 18, 2013. Perspectives on GLP-1 agents for diabetes. www.ismp.org (accesso del 15.05.2013).
6. FDA, June 2011. Victoza (liraglutide [rDNA origin]) injection: REMS-Risk of thyroid C-cell tumors, acute pancreatitis. www.fda.gov (accesso del 15.05.2013).
7. FDA, November 2009. Byetta (exenatide)-Renal failure (accesso del 15.05.2013).
8. Singh S et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus. *Jama Intern Med* 2013; 173: 534-39.
9. Gier B, Butler PC. Glucagonlike peptide 1-based drugs and pancreatitis. *Jama Intern Med* 2013; 173: 539-41.

Aumento del rischio cardiovascolare: restrizione d'uso

Ranelato di stronzio

Farmaci che agiscono sulla mineralizzazione

Osseor®/STRODER

Protelos®/SERVIER ITALIA

Classe A nota 79

A maggio 2013, su indicazione del nuovo Comitato europeo per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza

(PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)¹, istituito all'interno dell'EMA ai sensi della nuova normativa europea, l'AIFA ha pubblicato una Nota Informativa Importante sul ranelato di stronzio con la quale, sulla base di nuovi dati che correlano l'uso del farmaco con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, incluso l'infarto del miocardio, ne sono state ristrette le indicazioni terapeutiche². Mentre fino ad ora, infatti, il ranelato di stronzio, sia nelle donne in postmenopausa per la riduzione del rischio di fratture vertebrali e dell'anca sia negli uomini con un aumentato rischio di fratture, era indicato per il trattamento dell'osteoporosi di qualunque grado di severità, il suo impiego è ora stato ristretto al trattamento esclusivamente dell'osteoporosi severa, specificando anche per le donne in postmenopausa la coesistenza di un alto rischio di fratture². L'azione regolatoria si è basata sulla revisione dei dati provenienti da un'analisi di RCT, condotti su circa 7.500 donne in postmenopausa affette da osteoporosi, trattate con ranelato di stronzio (n=3.803, corrispondenti a 11.270 pazienti per anno di trattamento) o con placebo (n=3.769, corrispondenti a 11.250 pazienti per anno di trattamento)². I risultati della revisione hanno evidenziato un aumento del rischio di infarto del miocardio, ma non della mortalità, in misura statisticamente significativa tra le trattate con il farmaco rispetto al controllo (1,7% vs 1,1%), con un RR pari a 1,6 (IC 95% 1,07-2,38)¹.

L'incremento del rischio di eventi avversi cardiaci gravi, incluso l'infarto del miocardio, è stato osservato anche in studi condotti su soggetti di sesso maschile affetti da osteoporosi o da osteoartrite per i quali, tuttavia, le Agenzie regolatorie non forniscono alcun dato di riferimento^{2,3}.

Nel contesto del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), l'infarto del miocardio è stato quindi inserito come effetto indesiderato con una frequenza comune².

Come misura di minimizzazione del rischio, oltre alla restrizione d'uso del ranelato di stronzio alla terapia dell'osteoporosi di grado esclusivamente severo, sono state introdotte delle nuove controindicazioni e avvertenze d'uso che vanno considerate dai medici prescrittori al fine di valutare il rischio globale dei pazienti candidati alla terapia: a) cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o cerebrovascolare accertate, in atto o pregresse; b) ipertensione non controllata; c) presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari¹.

Il profilo di rischio di ranelato di stronzio, gravato da segnali di aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) e di gravi reazioni cutanee, era già stato oggetto di revisione da parte dell'EMA circa un anno fa⁴. Pur confermando il rapporto beneficio/rischio positivo del farmaco, l'Agenzia europea ne aveva controindicato l'uso in presenza di una TEV in atto o pregressa e in condizioni di immobilizzazione temporanea o prolungata⁴. Per quanto attiene alle gravi reazioni cutanee, erano stati precisati i possibili tempi di insorgenza degli eventi correlati al farmaco ossia, da 3 a 6 settimane dalla sua assunzione per la Sindrome di DRESS mentre entro le prime settimane di terapia per la necrolisi epidermica tossica e la Sindrome di Stevens Johnson⁴.

Come comunicato dall'EMA il 16 maggio scorso, il PRAC condurrà una nuova revisione sul profilo di sicurezza globale del ranelato di stronzio, con particolare riferimento alle nuove evidenze sul rischio cardiovascolare e ai segnali individuati nel 2012 relativi all'incremento del rischio di eventi tromboembolici venosi e cutanei gravi⁵.

1. EMA, 11 April 2013. PRAC recommends restriction in the use of Protelos/Osseor. www.ema.europa.eu (accesso del 15.05.2013).

2. AIFA, Nota Informativa Importante Maggio 2013. www.agenziafarmaco.it (accesso del 1-5.05.2013).

3. Strontium ranelate (Protelos): risk of serious cardiac disorders-restricted indications, new contraindications, and warnings. Drug Safety Update 2013; 6.

4. EMA, Press release 16 March 2012. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos/Osseor, but recommends new contraindications and revised warnings www.ema.europa.eu (accesso del 15.05.2013).

5. EMA, 16 May 2013. Review of Protelos/Osseor (strontium ranelate) started. www.ema.europa.eu (accesso del 17.05.2013).

Autore

U Gallo

Farmacista
Azienda
ULSS 16,
Padova**Fratture atipiche del femore e gravi ipocalcemia****Denosumab****Farmaci che agiscono sulla mineralizzazione ossea**

Prolia® fl 60 mg

Xgeva® fl 120 mg

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor - κ B Ligand), al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor - κ B), presente sulla superficie degli osteoclasti e dei pre-osteoclasti. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza di queste cellule, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo sia a livello corticale che trabecolare¹.

Denosumab è disponibile in Italia in due distinte specialità, a diverso dosaggio, per le seguenti specifiche indicazioni d'uso:

- dosaggio di 60 mg/6 mesi (Prolia[®] - classe A/RNRL) per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture e nel trattamento della perdita ossea in maschi con carcinoma prostatico con terapia ormonale ablativa;
- dosaggio di 120 mg/mese (Xgeva[®] - classe H/RNRL) per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi.

Tra febbraio e marzo di quest'anno numerose Agenzie regolatorie, compresa l'Agenzia Italiana del Farmaco, sulla base delle evidenze emerse nel corso

dell'esperienza post-marketing, hanno provveduto ad aggiornare il profilo rischio/beneficio di denosumab sia per quanto riguarda il dosaggio da 60 mg che per quello da 120 mg^{2,3}.

Rischio di fratture femorali atipiche

Dall'analisi degli eventi avversi riportati nell'estensione in aperto dello studio pivotal FREEDOM, condotto su 8.928 donne affette da osteoporosi post-menopausale, sono stati osservati due casi di fratture atipiche del femore a seguito dell'uso di denosumab 60 mg/6 mesi dopo un'esposizione al farmaco di almeno 2,5 anni. Sulla base di tali dati, l'evento è stato classificato come raro (frequenza compresa tra 1-10/10.000 pazienti)⁴. La natura delle fratture osservate con denosumab 60 mg appare clinicamente e radiologicamente del tutto simile alle fratture atipiche del femore che compaiono nel trattamento a lungo termine con i bifosfonati⁵. Tali fratture, a differenza di quelle *classiche*, sono localizzate distalmente al piccolo trocantere (sottotrocanteriche o diafisarie) e sono radiologicamente caratterizzate da una linea di frattura obliqua corta o trasversale. La comparsa di questi eventi sembra sia determinato sia da un'alterazione dell'omogeneità della mineralizzazione sia dall'eccessivo accumulo di microdanni non riparati a causa della prolungata soppressione del fisiologico rimodellamento osseo indotta da inibitori del turnover scheletrico⁶. La frattura si può presentare spontaneamente o a seguito di un trauma lieve e, sovente, il paziente lamenta un dolore/fastidio subacuto a carico della coscia o dell'anca esacerbato dal carico. Nel paziente in cui sia stata accertata una frattura atipica in corso di terapia con denosumab è assolutamente indicato valutare il femore controlaterale

per escludere la bilateralità della frattura o un'eventuale frattura incipiente completa (frattura da stress), considerata l'elevata frequenza di fratture bilaterali. Infine, in questi soggetti deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento farmacologico, in attesa della rivalutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

Rischio di gravi ipocalcemie

Recentemente diverse Agenzie regolatorie hanno evidenziato, dall'analisi dei dati di sorveglianza postmarketing, l'insorgenza di ipocalcemia sintomatica grave in soggetti trattati con denosumab sia alla dose di 60 mg/6 mesi che alla dose di 120 mg/mese. La frequenza di tale evento è stata stimata essere compresa tra l'1-2% e in tre pazienti, trattati con il dosaggio di 120 mg, la reazione si è rivelata fatale⁷. Tra i segni e i sintomi indotti dall'ipocalcemia sono stati segnalati casi di alterazione dello stato mentale, tetania, convulsioni e prolungamento del tratto QT. A questo proposito è necessario segnalare che la comparsa di ipocalcemia (concentrazione sierica del calcio < 7 mg/dL o < 1,75 mmol/L) era già stata osservata nel 3,1% dei pazienti trattati con Xgeva nel corso degli studi clinici. L'analisi dei dati ha inoltre evidenziato che l'ipocalcemia può verificarsi in qualsiasi momento in corso di terapia con denosumab e che una riduzione dei livelli plasmatici di calcio può essere particolarmente rapida e sostenuta in presenza di grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 mL/min) e in soggetti in dialisi o con anamnesi di iperparatiroidismo secondario.

Il meccanismo con il quale si instaura il quadro ipocalcémico sembra correlato ad una inibizione dell'attività osteoclastica da

parte di denosumab con una conseguente incontrastata aumentata attività degli osteoblasti, analogamente a quanto si osserva nella "sindrome dell'osso affamato" (*hungry bone syndrome*) che si instaura successivamente alla rimozione chirurgica delle paratiroidi⁸. A seguito di tali evidenze la scheda tecnica dei prodotti è stata aggiornata introducendo specifiche raccomandazioni per la minimizzazione del rischio quali la correzione di uno stato di ipocalcemia preesistente, la supplementazione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti (eccetto in caso di ipercalcemia) e la necessità di uno stretto monitoraggio dei livelli di calcio in pazienti affetti da grave insufficienza renale cronica (clearance della creatinina < 30 ml/min) o sottoposti a dialisi.

1. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Prolia (denosumab): rischio di fratture atipiche (Febbraio 2013). www.agenziafarmaco.gov.it
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Xgeva (denosumab): casi, anche fatali, di ipocalcemia sintomatica in pazienti trattati con denosumab (Marzo 2013). www.agenziafarmaco.gov.it
4. Drug Safety Update February 2013 vol 6, issue 7: A1. www.mhra.gov.uk (accesso del 20.05.2013).
5. A. Giusti. Le fratture femorali atipiche. Gruppo Italiano per lo studio dei Bisfosfonati (GIBIS), vol. XII n. 1 (Marzo 2012).
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
7. Health Canada. Xgeva (denosumab) - risk of severe symptomatic hypocalcemia, including fatal cases - for health professionals. 2012. www.hc-sc.gc.ca (accesso del 20.05.2013).
8. Agarwal M, Csongradi E, Koch CA et al. Severe symptomatic hypocalcemia after denosumab administration in an end-stage renal disease patient on peritoneal dialysis with controller secondary hyperparathyroidism. *Br J Medicine & Medical Research* 2013; 3(4): 1398-1406.

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 01.03.2013 al 30.04.2013

Autore

F Schievenin

Farmacista
Azienda
ULSS 2,
Feltre**Farmacia dei servizi**

E' stato pubblicato in G.U. il decreto ministeriale riguardante i "**criteri in base ai quali subordinare l'adesione delle farmacie pubbliche ai nuovi servizi**".

Il Decreto regola l'attivazione dei nuovi servizi erogati presso le farmacie "*nel rispetto dei principi di parità di trattamento e non discriminazione tra farmacie pubbliche e private inserite nel Servizio Sanitario Nazionale*". Non sono però soggette alle disposizioni di questo Decreto "*le farmacie comunali la cui gestione sia stata affidata nel rispetto delle regole di concorrenza, ivi incluso l'affidamento a società mista pubblico-privata, il cui socio privato operativo sia stato selezionato con procedura ad evidenza pubblica*".

Non vengono ammesse a erogare servizi le farmacie comunali che non assicurano i seguenti requisiti: l'osservanza delle indicazioni speciali e generali dei rispettivi Piani socio sanitari regionali; la preventiva comunicazione all'azienda sanitaria territorialmente competente della volontà di erogare i nuovi servizi; l'aderenza alle norme vigenti in materia di patto di stabilità, quindi senza maggiori oneri per la finanza pubblica e senza incrementi di personale; l'adesione alle iniziative di collaborazione interprofessionale con i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta (articolo 2).

La gestione delle farmacie deve inoltre aver prodotto un **risultato contabile di gestione positivo negli ultimi due esercizi finanziari** (articolo 3).

Per le **farmacie gestite a mezzo di azienda speciale, di società, di consorzi tra Comuni**, l'erogazione dei nuovi servizi è subordinata alla condizione che la gestione non

abbia registrato perdite progressive nelle ultime tre annualità di bilancio (articolo 4).

I **criteri per la remunerazione** sono determinati dall'accordo collettivo nazionale (articolo 5).

- Decreto del 11.12.2012 in G.U. n. 67 20.03.2013

Legge 648/96

A partire dal 24 aprile 2013 il medicinale **Crizotinib (Xalkori®)** è inserito nell'**elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96** per l'indicazione "Trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato". La prescrizione del farmaco deve essere effettuata mediante la compilazione della **scheda di prescrizione informatizzata**, secondo le indicazioni riportate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>, sezione farmaci oncologici.

- Determina del 25.03.2013 in G.U. n. 83 9.04.2013

Criteri per l'individuazione dei dispositivi medici ai fini della fissazione dei prezzi di riferimento

E' stato pubblicato in G.U. il Decreto del Ministero della Salute che stabilisce i **criteri relativi ai parametri di qualità, standard tecnologico, sicurezza ed efficacia** cui l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali deve attenersi nell'individuazione dei dispositivi medici per i quali può essere determinato un prezzo di riferimento. I criteri sono applicati ai dispositivi medici commercializzati in Italia, la cui

spesa viene imputata dalle strutture sanitarie. Nelle voci di conto economico CE riferite ai dispositivi medici.

1. Parametri di qualità e standard tecnologico: qualità dei materiali coerentemente con la destinazione d'uso; congruità della presentazione e del confezionamento rispetto all'utilizzatore professionale e/o all'utente finale; performance/resa; possibilità di utilizzo in diverse procedure o ambiti clinici; parametri tecnici rispetto alle alternative disponibili per la medesima destinazione d'uso; necessità di accessori; necessità di formazione specifica dell'utilizzatore; durata di vita; modalità di stoccaggio, conservazione e smaltimento.

2. Parametri di sicurezza: modalità di gestione dei rischi prevedibili e soluzioni tecniche previste, rispetto alle alternative disponibili per la medesima destinazione d'uso, finalizzate al miglioramento della sicurezza di utilizzo.

3. Parametri di efficacia: capacità del dispositivo medico di produrre l'effetto previsto dalla destinazione d'uso nella pratica clinica, documentata ad esempio da HTA report e revisioni sistematiche di efficacia, rispetto alle alternative disponibili per la medesima destinazione d'uso.

I criteri indicati nel Decreto sono applicati adeguandoli alla diversità dei dispositivi medici commercializzati e alle informazioni reperibili nel Repertorio Nazionale Dispositivi Medici e, quando necessario, desunte dalla letteratura scientifica.

-Decreto del 11.01.2013 in G.U. n. 82 del 8.04.2013

Modifica Nota AIFA 13

Dal 10 aprile 2013 è in vigore la modifica della Nota AIFA 13 per la prescrizione a carico del SSN di farmaci ipolipemizzanti.

La necessità di riaggiornare la Nota nasce dalla pubblicazione delle linee guida 2012 delle società scientifiche ESC e ESA.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi, e ipercolesterolemia poligenica:

- Tra le categorie di rischio sono stati inseriti i pazienti con rischio medio; per questi pazienti le statine sono prescrittibili se una modifica dello stile di vita per almeno sei mesi non dà risultati;

- per i pazienti a rischio moderato, alto e molto alto, sono state incluse tra le statine prescrittibili a carico del SSN fluvastatina e lovastatina come trattamenti di I livello;

- nei pazienti a rischio molto alto la prescrizione di rosuvastatina è limitata ai pazienti "in cui sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con le altre statine";

- per i pazienti con HDL basse e/o trigliceridi elevati, già in trattamento con statine, si raccomanda come trattamento di I livello l'associazione con fibrati ed in particolare con fenofibrato che è caratterizzato da una maggiore sicurezza d'uso nei pazienti in terapia con statine. L'associazione con gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

Dislipidemie familiari:

- Come trattamenti di primo livello sono state aggiunte fluvastatina, lovastatina e rosuvastatina per i pazienti con ipercolesterolemia familiare monogenica e fluvastatina e lovastatina per i pazienti con iperlipidemia familiare combinata e per quelli con disbetalipoproteinemia;
- nei pazienti con iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie possono essere utilizzati come trattamento di primo livello, oltre ai fibrati, anche i farmaci a base di omega-3.

Categorie di rischio:

Sono stati modificati i criteri di stratificazione del rischio con l'introduzione della categoria "pazienti con rischio medio" e l'abbassamento dell'intervallo di score per ciascun livello:

- pazienti con **rischio medio** (score 2-3%): colesterolo LDL < 130 mg/dl;
- pazienti con **rischio moderato** (score 4-5%): colesterolo LDL < 115 mg/dl;
- pazienti con **rischio alto** (score >5% <10% oppure dislipidemia familiare o ipertensione severa o diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo o IRC moderata): colesterolo LDL < 100 mg/dl;
- pazienti con **rischio molto alto** (score ≥10% oppure malattia coronarica o ictus ischemico o arteriopatie periferiche o pregresso infarto o by-pass aorto-coronarico o diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo -come microalbuminuria- o IRC grave): LDL < 70 mg/dl.

Altro. Sono state inoltre aggiornate le sezioni "Approfondimenti e basi teoriche della nota" e "Bibliografia".

Viene inoltre sottolineato che "l'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come la modifica dello stile di vita. E' inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa".

Determina del 26.03.2013 in G.U. n. 83 del 09.04.2013

Istituzione Nota AIFA 93 e Piano Terapeutico AIFA Buccolam®

Dal 30 aprile 2013 è in vigore la **Nota AIFA 93** per la prescrizione del nuovo farmaco antiepilettico **midazolam soluzione per mucosa orale (Buccolam®)**.

Tale farmaco ha recentemente ricevuto l'AIC dall'AIFA ma non è ancora in commercio in Italia.

La Nota AIFA 93 **limita la rimborsabilità** di Buccolam® alle seguenti condizioni patologiche: trattamento acuto delle crisi nelle epilessie dell'età pediatrica con elevato rischio di occorrenza di crisi prolungate (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico (forme idiopatiche, Sindrome di Dravet, Sindrome di Panayiotopoulos);

trattamento acuto delle crisi nelle altre epilessie dell'età pediatrica, dopo un precedente episodio di crisi prolungata (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico (forme idiopatiche, forme sintomatiche a varia eziologia).

Il farmaco può essere prescritto da medici specialisti in Neuropsichiatria infantile, Neurologia, Pediatra e la prescrizione è soggetta alla compilazione del **Piano Terapeutico AIFA** della validità di 12 mesi in cui lo specialista è tenuto a specificare **l'età del bambino e la dose prescritta**.

Determina del 15.04.2013 in G.U. n. 99 del 29.04.2013

Determina del 09.04.2013 in G.U. n. 99 del 29.04.2013

Indagini cliniche dispositivi medici non marcati CE

E' stato pubblicato in G.U. il Decreto del Ministero della Salute che disciplina i limiti, le condizioni e le strutture presso cui è possibile effettuare **indagini cliniche di dispositivi medici non marcati CE ad alta** (classe III, impiantabili e invasivi a lungo termine di classe IIa e IIb) **e bassa** (classe I, IIa, IIb, esclusi i dispositivi impiantabili e invasivi a lungo termine) **classe di rischio**.

Le strutture in cui viene svolta la sperimentazione sono tenute a rispettare le seguenti condizioni:

- **documentata competenza in materia di studi clinici controllati con esperienza nell'ambito specifico della sperimentazione**, supportata da pubblicazioni scientifiche ovvero brevetti o altra evidenza di analogo livello;
- **utilizzo consolidato e documentato nella normale pratica clinica** da parte di personale qualificato, presso la struttura ove si svolge la sperimentazione, **di dispositivi medici appartenenti alla stessa tipologia e classe dei dispositivi medici oggetto dell'indagine clinica**.

I fabbricanti o i loro mandatarî devono comprovare il possesso dei requisiti richiesti attraverso idonea documentazione da produrre al momento della notifica dell'indagine clinica al Ministero della Salute.

Decreto del 12 marzo 2013 in G.U. n. 111 del 14.05.2013

Abolizione Piano Terapeutico farmaci antipsicotici

Dal 24 maggio 2013 è **abolito l'obbligo di prescrizione con diagnosi e Piano Terapeutico** per i medicinali antipsicotici a base di: ziprasidone, clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina, risperidone, aripiprazolo e paliperidone.

Restano invariate le condizioni di prezzo e le altre modalità prescrittive.

Determina del 23.04.2013 in G.U. n. 119 del 23.05.2013

IPILIMUMAB

Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori – anticorpi monoclonali- - L01XC11

Yervoy® BRISTOL-MYERS SQUIBB SRL

ev 1 fl 10 mL, 5 mg/mL (50 mg) –
€ 2.685, 00* (prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori).

ev 1 fl 40 mL, 5 mg/mL (200 mg) –
€ 10.740, 00*

Classe H – uso ospedaliero

Condizioni di rimborsabilità: scheda monitoraggio AIFA

Altre condizioni negoziali: payment by results con rimborso del 100% per i pazienti che interrompono il trattamento dopo la seconda dose per tossicità o fallimento terapeutico

Procedura di registrazione: centralizzata europea (luglio 2011)

Indicazione del nuovo principio attivo:

YERVOY è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia.

Il nostro giudizio

Ipilimumab è una possibile opzione terapeutica, ma richiede un accurato monitoraggio della sicurezza d'impiego. La mancanza di un marker predittivo di risposta ha condizionato l'approvazione in una popolazione non selezionata ma oggi esistono alternative (in sviluppo e in valutazione – vedi Rubrica Horizon Scanning -) in sottogruppi che potrebbero avere un profilo di costo/efficacia più favorevole e verso le quali non sono disponibili studi di confronto.

Punti chiave

- Ipilimumab (IPI) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di indurre la risposta immunitaria sostenuta dai linfociti T contro le cellule tumorali. IPI è la prima terapia specifica per il melanoma ad avere mostrato un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti trattati.
- Nello studio registrativo di fase III, la terapia a base di IPI (3 mg/kg ev al giorno uno delle settimane 1, 4, 7, 10 – induzione-), con o senza il vaccino anti-melanoma glicoproteina 100 (gp100) diretto contro l'antigene HLA-A*0201, è stata confrontata con la terapia a base di solo gp100, sebbene quest'ultimo non sia un trattamento autorizzato per il melanoma. Dato l'utilizzo di gp100, sono stati inclusi solo i pazienti che esprimevano l'antigene HLA-A*0201. La sopravvivenza globale (OS) mediana nella popolazione intention to treat è stata pari a 10,0 mesi con IPI+gp100; 10,1 mesi con IPI; 6,4 mesi con gp100. La differenza di OS è risultata significativa tra IPI+gp100 e gp100 (HR 0,68; $p < 0,001$; analisi primaria) e tra IPI vs gp100 (HR 0,66; $p = 0,003$), ma non tra IPI+gp100 vs IPI.
- L'incidenza di eventi avversi totali è stata pari a 98,4% (IPI+gp100), 96,9% (IPI), 97,0% (gp100), mentre quella di eventi avversi immunologici è stata pari a 58,2%; 61,1% e 31,8%, rispettivamente. Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento hanno avuto un'incidenza pari a 12,6% con IPI+gp100, 16,8% con IPI e 3,8% con gp100 e i principali sono stati colite e diarrea, ritenuti correlati al trattamento con IPI ma non a gp100.

L'incidenza di morte correlata al trattamento è stata, rispettivamente, pari a 2,1%; 3,1% e 1,5% e circa la metà di queste morti in ciascun braccio di trattamento con IPI è stata imputata a eventi immunitari.

- **Ruolo in terapia.** Sulla base dell'indicazione autorizzata e considerando i criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo, i pazienti candidabili al trattamento con IPI sono tutti i pazienti adulti con melanoma (escluso il melanoma oculare primario) non resecabile di stadio III o metastatico (stadio IV) che abbiano ricevuto almeno un precedente trattamento e con **(i)** un'aspettativa di vita di almeno 4 mesi; **(ii)** performance status 0-1; **(iii)** parametri ematici, epatici e renali nella norma. Non sono ammessi terapie concomitanti a base di immunosoppressori o agenti immunomodulatori e l'uso cronico di corticosteroidi.
- **Progetto di gestione della terapia nella Regione Veneto.** L'utilizzo di IPI sarà gestito all'interno di un progetto che avrà come centro di riferimento unico regionale l'Unità Dipartimentale Melanoma dello IOV. I pazienti candidabili saranno quelli con melanoma metastatico in progressione dopo almeno una linea di terapia o non in grado di proseguire il trattamento in corso per intolleranza documentata¹.

Background

Per l'inquadramento della patologia si rimanda all'articolo "Melanoma metastatico: cosa c'è di nuovo all'orizzonte" contenuto nella Rubrica "Horizon Scanning".

Ipilimumab (IPI) è la prima immunoterapia specifica per il melanoma ad aver presentato un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti. IPI è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene di superficie CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), costitutivamente espresso sui linfociti T e responsabile dell'inibizione di questi ultimi. Bloccando tale antigene, IPI causa l'attivazione dei linfociti T favorendone la proliferazione e sostenendo la risposta immunitaria contro le cellule tumorali². IPI è stato autorizzato per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti precedentemente trattati nel 2011 da EMA³ e nel 2013 è entrato in commercio in Italia⁴.

Posologia²: 3 mg/kg ev nell'arco di 90 minuti ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. I pazienti devono completare l'intero trattamento di induzione (4 dosi) in base alla tollerabilità, indipendentemente dalla comparsa di nuove lesioni o dalla crescita delle lesioni esistenti. Le valutazioni della risposta tumorale devono essere condotte soltanto dopo il completamento della terapia di induzione.

Interruzione permanente del trattamento²: in caso di reazioni avverse gravi (classificazione NCI-CTCAE^a v3) o che mettano in pericolo la vita: **(i)** reazioni gastrointestinali; **(ii)** reazioni epatiche; **(iii)** reazioni cutanee; **(iv)** aggravamento o comparsa di neuropatie; **(v)** qualsiasi altra reazione avversa che è stato dimostrato o si sospetta sia immunocorrelata deve essere valutata secondo i criteri CTCAE. La decisione se interrompere ipilimumab deve essere basata sulla gravità dell'evento.

Efficacia

Nello studio registrativo⁵ di fase III, la terapia a base di IPI, con o senza il vaccino antimelanoma glicoproteina 100 (gp100)^b diretto contro l'antigene HLA-A*0201, è stata confrontata con la terapia a base di solo gp100, sebbene quest'ultimo non sia un trattamento autorizzato per il melanoma.

Nello studio, condotto in doppio cieco, 676 pazienti HLA-A*0201-positivi con melanoma avanzato sono stati randomizzati (3:1:1) a ricevere per via endovenosa (ev) IPI+gp100 o IPI (+placebo), o gp200 (+placebo). I pazienti dovevano avere performance status 0-1 e parametri ematici, epatici e renali nella norma. Non erano ammesse terapie concomitanti a base di immunosoppressori o agenti immunomodulatori e l'uso cronico di corticosteroidi. IPI è stato somministrato al dosaggio di 3 mg/kg ev. I pazienti sono stati trattati il giorno 1 delle settimane 1, 4, 7, 10 (induzione). Ai pazienti che hanno risposto al trattamento per almeno 3 mesi dopo la settimana 12 e che successivamente hanno presentato progressione è stato nuovamente offerto il trattamento di induzione (re-induzione). L'endpoint primario originariamente era la percentuale di risposta (completa o parziale), poi, nel corso dello studio, è stato emendato ed è diventato la sopravvivenza globale (OS). La OS nella popolazione intention to treat è stata pari a 10,0 mesi con IPI+gp100; 10,1 mesi con IPI; 6,4 mesi con gp100. La differenza di OS è risultata significativa tra IPI+gp100 e gp100 (HR 0,68; $p < 0,001$; analisi primaria) e tra IPI vs gp100 (HR 0,66; $p = 0,003$), ma non tra IPI+gp100 vs IPI. I pazienti vivi dopo 24 mesi erano, rispettivamente, il 21,6% (IPI+gp100); il 23,5% (IPI) e il 13,7% (gp100). La frequenza di risposta, inclusa la risposta completa o parziale e la

malattia stabile dopo l'induzione è stata, rispettivamente, pari a 20,1%; 28,5% e 1-1,0% ($p < 0,05$ vs gp100 in ogni caso); quella di risposta completa 0,2%; 1,5% e 0%;. La risposta nei bracci IPI+gp100 e IPI è stata mantenuta per almeno 2 anni nel 60% e nel 17,4% dei pazienti⁵.

^a NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

^b GP100 è un antigene espresso sulla superficie delle cellule melanocitarie. Il vaccino GP100 è un peptide sintetico analogo dell'antigene naturale, in grado di attivare una risposta immunitaria, mediata dai linfociti T, contro le cellule del melanoma. [Nat Med 1998;4:321-7].

Sicurezza

I principali eventi avversi riportati nel corso dello studio di fase III sono elencati nella Tabella 1⁵. La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata pari a 12,6% con IPI+gp100, 16,8% con IPI e 3,8% con gp100. I principali eventi di questa categoria sono stati colite e diarrea, ritenuti correlati al trattamento con IPI ma non a gp100⁶. La frequenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata pari a, rispettivamente, 8,9%; 13,0% e 3,8%, rispettivamente⁵. L'incidenza di morte correlata al trattamento è stata rispettivamente pari a 2,1%; 3,1% e 1,5%. Circa la metà di queste morti in ciascun braccio di trattamento con IPI è stata imputata a eventi immunitari⁶.

Il CHMP di EMA ha rilevato l'elevata incidenza di eventi avversi di natura immunologica e ha ritenuto necessario richiedere dati aggiuntivi nella fase post-marketing, in particolare sui pazienti con pregresse malattie autoimmuni, che non sono stati oggetto di studio nella fase sperimentale⁶.

Tabella 1. Eventi avversi riportati nello studio di fase III su ipilimumab per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti precedentemente trattati

Eventi avversi, %pz	IPI+gp100	IPI+PBO	gp100+PBO
Eventi avversi totali	98,4	96,9	97,0
Eventi avversi immuno-correlati totali	58,2	61,1	31,8
▪ Diarrea	38,4	32,8	19,7
▪ Piressia	20,5	12,2	17,4
▪ Prurito**	17,6	24,4	10,6
▪ Rash**	17,6	19,1	4,5
▪ Colite**	5,3	7,6	0,8
▪ Disordini endocrini§ **	3,9	7,6	1,5
▪ Epatite**	0,5	0,5	0
▪ Aumento ALT**	0,8	1,5	2,3
▪ Aumento AST**	1,1	0,8	1,5

. *Gli eventi avversi immuno-correlati identificano eventi in cui è coinvolto il sistema immunitario. **Si tratta di eventi avversi solamente di tipo immuno-correlato. §Sono inclusi: ipotiroidismo, ipopituitarismo, ipofisite, insufficienza surrenalica, aumento dei livelli sierici di tireotropina, diminuzione dei livelli sierici di corticotropina. **ALT**: alanina-aminotrasferasi; **AST**: aspartato-aminotrasferasi; **gp100**: glicoproteina 100; **IPI**: ipilimumab; **PBO**: placebo.

Prezzo

A causa del particolare confezionamento di ipilimumab, è possibile che si verifichino notevoli sprechi di farmaco per il trattamento di un singolo paziente, qualora si proceda in assenza di centralizzazione della terapia. Infatti per un paziente con peso corporeo di 70 kg il costo totale della terapia sarebbe pari a:

- €53.700¹, in caso di allestimento non centralizzato della terapia e conseguente spreco di farmaco. Servirebbero infatti 210 mg di farmaco per ogni ciclo, corrispondenti all'intero contenuto di una confezione da 200 mg in aggiunta a solo 1/5 del contenuto della confezione da 50 mg. Andrebbero sprecati 40 mg di farmaco per paziente ad ogni ciclo, per un totale di 120 mg di farmaco alla fine delle quattro

somministrazioni previste dal regime posologico.

- €45.108¹, in caso di centralizzazione della terapia e conseguente azzeramento dello spreco di farmaco derivante dall'avanzo dei 40 mg per paziente per ogni ciclo di terapia.

I prezzi sono stati calcolati utilizzando i prezzi ex-factory.

Visto dagli altri

NICE: ipilimumab è raccomandato secondo l'indicazione terapeutica, previa accettazione da parte della ditta dello sconto proposto.

Scottish Medicines Consortium: l'utilizzo di ipilimumab non è raccomandato dal momento in cui l'elevato costo non è ritenuto adeguato in relazione al beneficio clinico del nuovo farmaco.

Riferimenti Bibliografici

1. Regione Veneto. Decreto del Segretario per la Sanità n. 017 del 14/03/2013
2. Yervoy. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. Yervoy –EMA/H/C/002213 –II/0002. www.ema.eu
4. GU n.45 del 22/02/2013 – Determina AIFA 06/02/2013
5. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23
6. EPAR: Ipilimumab in [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf) (accesso del 23.04.2013)

ABIRATERONE

Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori –terapia endocrina- L02BX03

Zytiga® Janssen Cilag Spa

120 cpr 250 mg – € 3.850,00 (prezzo ex-factory)

Classe H – uso ospedaliero

Condizioni di rimborsabilità: scheda monitoraggio AIFA

Procedura di registrazione: centralizzata europea (settembre 2011)

Indicazione del nuovo principio attivo:

Zytiga è indicato per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

Il nostro giudizio

Abiraterone, tenuto conto anche del favorevole profilo di *safety*, può essere convenientemente utilizzato in pazienti con PS 0-1 dopo chemioterapia di prima linea a base di docetaxel, rappresentando una possibile opzione alternativa al cabazitaxel, secondo un criterio di selezione che, in assenza di fattori predittivi validati, sarà, per il momento, eminentemente clinico. Si sottolinea che, a fronte della scarsa prevalenza di pazienti con PS=2 (11% dei casi) tra i soggetti inclusi nello studio registrativo, i risultati ottenuti sembrano difficilmente trasferibili a questa sottopopolazione di pazienti.

Punti chiave

- Abiraterone acetato (ABI) è un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni attraverso l'inibizione selettiva dell'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi.
- Nello studio registrativo di fase III, abiraterone (ABI) rispetto a placebo (PBO) ha allungato la sopravvivenza globale (mediana 15,8 vs 11,2 mesi; HR 0,65, $p < 0,0001$) e la sopravvivenza libera da progressione radiologica (5,6 vs 3,6 mesi; HR 0,66, $p < 0,0001$).
- L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata pari al 77% in entrambi i bracci di trattamento dello studio. Le morti causate da eventi avversi sono state riportate nel 13% dei pazienti trattati con ABI vs il 16% di quelli trattati con PBO. In ciascun gruppo, l'1% dei pazienti è morto per eventi cardiaci. La frequenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata pari a 13% con ABI vs 18% con PBO.
- L'indicazione attualmente non autorizzata in Italia presenta indubbi motivi di interesse sotto il profilo clinico e teorico. Essa sarà oggetto di valutazione dopo la pubblicazione dei dati definitivi dello studio in corso.

Background

In Italia si contano circa 217.000 soggetti con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 22% dei pazienti maschi con tumore e quasi il 10% di tutti i pazienti oncologici (tra maschi e femmine) italiani. Tra gli ultrasettantacinquenni la prevalenza è pari al 5,9%¹. Il 4% dei casi è interessato da tumore metastatico, a cui è associata una

sopravvivenza relativa a 5 anni pari a circa il 28%².

Il trattamento del carcinoma metastatico della prostata prevede una terapia ormonale androgeno-soppressiva a base di agonisti dell'ormone rilasciante le gonadotropine LHRH (blocco androgenico centrale; es. buserelina, goserelina, leuprolide), associata, nelle prime 3-4 settimane, di antiandrogeni (blocco androgenico periferico; es. bicalutamide, flutamide) per contrastare i picchi ematici dell'ormone. In pazienti selezionati, soprattutto anziani con comorbidità, può essere però utilizzata in alternativa una terapia a base di soli agenti antiandrogeni periferici, mentre il blocco androgenico totale (centrale e periferico), utilizzato soprattutto in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, non ha dimostrato un'incontestabile superiorità sul solo analogo LHRH. La castrazione chirurgica attraverso orchietomia bilaterale viene oggi impiegata più raramente rispetto al passato ed in casi altamente selezionati. Dopo un più o meno lungo periodo di risposta alla manipolazione ormonale, il carcinoma tende a sviluppare resistenza; secondo le caratteristiche del trattamento pregresso si considerano oggi due condizioni relativamente distinte, la resistenza alla castrazione e l'ormonorefrattarietà. Nel primo caso un aggiustamento del trattamento endocrino può ancora sortire effetti positivi, nel secondo è indicato il trattamento di prima linea a base di docetaxel in combinazione con prednisone o prednisolone e quello di seconda linea a base di cabazitaxel³.

Abiraterone acetato (ABI) è un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni che inibisce selettivamente l'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi. Questo enzima è normalmente espresso ed è necessario alla

biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici⁴.

Posologia: abiraterone deve essere assunto in unica somministrazione quotidiana al dosaggio di 1.000 mg/die per via orale (4 compresse da 250 mg), in associazione prednisone o prednisolone 10 mg/die. Il farmaco deve essere assunto a digiuno, in quanto la concomitante assunzione di cibo comporta un aumento dell'esposizione alla quantità totale di farmaco (AUC) fino a 10 volte. ABI è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica⁴.

Efficacia

Lo studio registrativo di fase III è stato condotto in doppio cieco in 1,195 pazienti con carcinoma della prostata metastatico, ormono-refrattario e in progressione dopo terapia a base di docetaxel. I soggetti inclusi avevano età mediana pari a 79 anni, ECOG performance status pari a 0-1 nell'89% dei casi e pari a 2 nell'11%. Inoltre i pazienti avevano precedentemente ricevuto un unico regime chemioterapico a base di docetaxel nel 70% dei casi e due regimi nel restante 30%. La progressione è stata definita in presenza di aumentati livelli di antigene prostatico specifico (PSA) in due rilevazioni consecutive, o in presenza di evidenze radiografiche di progressione delle metastasi. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere abiraterone acetato (ABI) 1.000 mg/die o placebo (PBO), entrambi in associazione a prednisone^{5,6}.

La sopravvivenza globale (OS) era l'endpoint primario dello studio e il follow-up mediano è stato pari a 20,2 mesi. Abiraterone ha dimostrato di aumentare significativamente vs PBO la OS (mediana 15,8 vs 11,2 mesi; HR 0,65, p<0,0001) e la sopravvi

venza libera da progressione radiologica (5,6 vs 3,6 mesi; HR 0,66, $p < 0,0001$). Dalle analisi per sottogruppi è emerso che la differenza in termini di OS mediana (ABI vs PBO) non è statisticamente significativa in pazienti che all'ingresso dello studio avevano ECOG performance status pari a 2 (OS: 7,3 vs 7,0 mesi); in pazienti che avevano ricevuto due linee di chemioterapie precedenti anziché solo una linea (OS: 14,2 vs 10,4 mesi); in pazienti che sono stati in trattamento con docetaxel per un intervallo di tempo inferiore o uguale a tre mesi (OS: 14,6 vs 10,8 mesi). In tutta la popolazione, la percentuale di risposta secondo i criteri RECIST^b è stata maggiore con ABI (14,8% vs 3,3%; $p < 0,0001$), così come la risposta in termini di riduzione dei livelli di PSA di almeno il 50% (29,5% vs 5,5%; $p < 0,0001$)⁶.

La registrazione Europea prevede anche l'indicazione per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente⁷. Un secondo studio, del quale non è ancora disponibile l'analisi finale, (COU-AA-302) condotto vs. placebo in 1.088 pazienti di età mediana pari a 71 anni, ha arruolato uomini con carcinoma della prostata asintomatici o lievemente sintomatici e per i quali la chemioterapia non era ancora indicata clinicamente, documentando ad una prima analisi ad interim un chiaro vantaggio di PFS, mentre l'incremento di OS osservato non ha raggiunto la soglia di significatività statistica; i dati finali sono attesi a breve.

Questo studio presenta due limiti importanti, il primo legato al confronto vs. placebo e non vs. terapia attiva, laddove oggi

sono disponibili alternative terapeutiche, il secondo legato alla decisione di "aprire il cieco" prima del raggiungimento della maturità statistica. Su un numero di eventi relativamente basso la sopravvivenza globale non ha raggiunto la significatività ma è risultata migliore di circa 5 mesi nel braccio sperimentale, rendendo lo studio meritevole di giungere ai dati finali, visto questo importante trend⁸.

^a **ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group**; ^b **RECIST: response evaluation criteria in solid tumors**

Sicurezza

Nel corso dello studio di fase III, gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza tra i pazienti trattati con ABI vs PBO sono stati diarrea (20% vs 15%); fatigue (47% vs 44%); astenia (15% vs 14%); dolore addominale (13% vs 12%); dispnea (15% vs 12%); piressia (10% vs 9%); artralgia (30% vs 24%); infezioni del tratto urinario (18% vs 9%); ritenzione di fluidi o edema (33% vs 24%); ipokaliemia (18% vs 9%); alterazioni dei parametri epatici (11% vs 9%); ipertensione (11% vs 8%); eventi cardiaci (16% vs 12%), tra cui ischemie, tachiaritmia sopraventricolare, insufficienza cardiaca e segni e sintomi di aritmie. L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata pari al 77% in entrambi i bracci di trattamento dello studio. Le morti causate da eventi avversi sono state riportate nel 13% dei pazienti trattati con ABI vs il 16% di quelli trattati con PBO. In ciascun gruppo, l'1% dei pazienti è morto per eventi cardiaci. La frequenza di interruzione del trattamento (ABI vs PBO) a causa di eventi avversi è stata pari a 13% vs 18%⁶.

Il piano di gestione del rischio stabilito di concerto con EMA prevede, oltre alle attività di farmacovigilanza basilari, lo studio della sicurezza in pazienti con insufficienza epatica moderata-grave e con insufficienza renale cronica. Dovrà inoltre essere studiata la sicurezza a breve termine del farmaco in pazienti sia a digiuno che non a digiuno, in quanto l'assunzione concomitante di cibo aumenta l'esposizione al farmaco. Infine dovrà essere studiato il meccanismo di formazione di cataratta attraverso studi su ratti⁹.

Prezzo

Un mese di terapia con ABI (120 compresse da 250 mg) costa € 3.850,00 (ex-factory).

Visto dagli altri

Scottish Medicine Consortium. Raccomandato dopo un solo regime chemioterapico a base di docetaxel

NICE. Il trattamento è raccomandato per l'indicazione autorizzata.

Riferimenti Bibliografici

1. I numeri del cancro in Italia 2012. Intermedia Editore
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Accesso del 07/05/2013
3. Horwich A et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Annals of Oncology* 2013;24:1141-62
4. Zytiga. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
5. De Bono JS et al. Abiraterone increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;64:1995-2005
6. Fizazi K et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncology* 2012;13:983-92 (plus Supplementary Appendix)
7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. 48th Annual Meeting ASCO 2012, abstract LBA 4518. Rathkopf D, et al "Updated interim analysis of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer without prior chemotherapy" *GuCS* 2013; Abstract 5
9. Zytiga. EMA, European Public Assessment Report

RILPIVIRINA

Antivirale, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa - J05AG05.

EDURANT® Janssen-Cilag

30 compresse 25 mg rivestite

Prezzo pubblico (IVA inclusa) € 451,32 - Ex Factory (IVA esclusa): € 273,46.

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo EF come da condizioni negoziali.

Classe H.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti infettivologi (RNRL).

Registrazione: centralizzata europea (settembre 2011)

Indicazione del nuovo principio attivo:

In associazione con altri medicinali antiretrovirali, trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, con una carica virale ≤ 100.000 HIV-1 RNA copie/ml all'inizio della terapia.

Il dosaggio è una compressa da 25 mg al giorno con il pasto.

Il nostro giudizio

Negli adulti con infezione da HIV naive al trattamento, rilpivirina rappresenta un'alternativa tra i farmaci inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa, anche se efavirenz resta di scelta. Negli studi effettuati, rilpivirina ha mostrato un'efficacia antiretrovirale simile a efavirenz, ma solo in caso di soggetti con carica iniziale di HIV-1 RNA ≤ 100.000 copie/ml. Rispetto a efavirenz, rilpivirina pare associata a una percentuale minore di eventi avversi, di qualsiasi grado, di tipo neurologico e psichiatrico e di eruzione cutanee; tuttavia, i pazienti trattati con rilpivirina hanno mostrato un maggiore numero di fallimenti virologici così come una crescente emergenza di mutazioni di resistenza crociata a NNRTI e NRTI, che possono influenzare successive opzioni terapeutiche.

Punti chiave

Nei pazienti con infezione da HIV-1 non ancora trattati con farmaci anti-retrovirali, una delle opzioni terapeutiche di prima linea è di associare un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), efavirenz, con due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), tenofovir più emtricitabina,

- Rilpivirina è un altro NNRTI autorizzato per questo tipo di pazienti, a condizione che la carica virale iniziale di HIV-1 RNA sia inferiore a 100.000 copie/ml.
- In base ai risultati di due studi, è dimostrato che l'efficacia di rilpivirina, associata a due NRTI, non è inferiore a quella di efavirenz (stessa associazione) nel conseguire la risposta virologica confermata (carica virale inferiore a 50.000

copie/ml) ed è in grado di aumentare la conta mediadei linfociti T CD4+ (aumento non statisticamente significativo vs efavirenz).

- In ciascuno dei due studi condotti, i pazienti trattati con rilpivirina hanno mostrato un maggiore numero di fallimenti virologici rispetto a quelli del gruppo efavirenz, così come una crescente emergenza di mutazioni di resistenza crociata a NNRTI e NRTI.
- Rispetto ai soggetti trattati con efavirenz, un numero minore di pazienti del gruppo rilpivirina ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso.
- Negli studi condotti, rispetto a efavirenz, rilpivirina è risultata associata una percentuale minore di eventi avversi di qualsiasi grado di tipo neurologico e psichiatrico e di eruzione cutanea.
- Rilpivirina è principalmente metabolizzata dal citocromo P450 (CYP)3A, e pertanto i medicinali che inducono o inibiscono tale sistema enzimatico possono influire sulla clearance del farmaco.
- Il costo/die di rilpivirina è allineato a quello di efavirenz.

Background

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è un retrovirus che infetta le cellule del sistema immunitario, in particolare i linfociti CD4+. Ciò provoca la loro progressiva distruzione, la lenta soppressione del sistema immunitario e lo sviluppo della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)¹. L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale, in attesa di un intervento che consenta la totale e permanente eradi-

cazione dell'infezione, consiste nel ridurre la viremia a valori molto bassi, non misurabili, mantenendola a tale livello per il tempo più lungo possibile. A questo riguardo, rispetto a qualche decennio fa, la farmacoterapia antiretrovirale di combinazione ha trasformato radicalmente la prognosi e l'aspettativa di vita delle persone colpite da AIDS, tanto da spostare attualmente l'interesse soprattutto sulle caratteristiche dei farmaci antiretrovirali, valutati, oltre che per l'efficacia, anche per gli effetti collaterali, le interazioni con altri farmaci, la sicurezza in gravidanza, gli schemi posologici, la resistenza virale, il costo. Le qualità favorevoli di tali caratteristiche sono in grado di migliorare la potenza, la durata, la tollerabilità della terapia, oltre che l'adesione ad essa. Attualmente, il trattamento raccomandato in adulti infettati da HIV è relativamente consensuale nel suo principio e prevede l'impiego combinato di tre farmaci per sopprimere la replicazione dell'HIV: due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), più un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), o un inibitore della proteasi, o un inibitore dell'integrasi, o un inibitore d'ingresso. Efavirenz, un NNRTI consigliato da linee guida internazionali come parte dello standard di cura di prima linea, è un antivirale efficace, relativamente ben tollerato e facile da monitorare. Tuttavia, il suo impiego trova limitazioni a causa della sua bassa barriera genetica allo sviluppo di resistenza, il potenziale di tossicità sul sistema nervoso centrale, le preoccupazioni per la sicurezza nel primo trimestre di gravidanza, e il costo relativamente elevato².

Rilpivirina è un nuovo NNRTI da impiegare insieme ad altri retrovirali nell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 in adulti mai trattati, a condizione che la carica virale iniziale non superi le 100.000 copie/ml HIV-1 RNA.

Efficacia clinica: Gli studi ECHO e THRIVE

Il dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio di rilpivirina si basa sui risultati due studi clinici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso farmaco attivo. Gli studi, denominati ECHO³ e THRIVE⁴, simili nel disegno, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di rilpivirina rispetto a efavirenz, entrambi associati a terapia con due NRTI (regime di background). L'indagine è stata condotta complessivamente su 1.368 adulti con infezione da HIV, non trattati in precedenza con antiretrovirali, stratificati in base alla carica virale HIV-1 RNA prima della randomizzazione (≤ 100.000 copie/ml, > 100.000 , ≤ 500.000 copie/ml, > 500.000 copie/ml)^{3,4}. La sola differenza tra i due studi è consistita dalla coppia di farmaci antivirali NRTI aggiunti per formare la triplice terapia. Nell'ECHO, a rilpivirina ed efavirenz sono stati associati tenofovir + emtricitabina³; nel THRIVE l'associazione era con tenofovir + emtricitabina, oppure zidovudina + lamivudina, oppure abacavir + lamivudina, lasciando la scelta ai ricercatori in base alla loro pratica abituale⁴. La durata degli studi è stata di 96 settimane, con quattro di follow-up.

L'end point primario di entrambi gli studi era rappresentato dalla quota di pazienti con risposta virologica confermata, definita come carica virale plasmatica < 50 copie/ml alla settimana 48 di trattamento, con un

marginale di non inferiorità della rilpivirina rispetto a efavirenz del 12%^{3,4}. Principali end point secondari erano: la dimostrazione di non inferiorità di rilpivirina vs efavirenz con una differenza massima tollerata del 10%; in caso di raggiungere la non inferiorità, valutare la superiorità dell'efficacia di rilpivirina rispetto a efavirenz; le variazioni dei CD4+ rispetto al basale, l'adesione alla terapia, la qualità della vita^{3,4}. Non-responder erano considerati i pazienti che uscivano prematuramente dallo studio per qualsiasi motivo, oppure che presentavano fallimento virologico. L'endpoint primario è stato valutato anche in rapporto alla carica virale basale^{3,4}.

Dopo randomizzazione, i trattamenti sono stati somministrati per 96 settimane come di seguito riportato.

- ECHO: rilpivirina 25 mg/die (346 pazienti) oppure efavirenz 600 mg/die (344 pazienti) più emtricitabina/tenofovir³.
- THRIVE: rilpivirina 25 mg/die (340 pazienti) oppure efavirenz 600 mg/die (338 pazienti) associati rispettivamente a: abacavir/lamivudina (10%, n=35 ed n=33); oppure tenofovir/emtricitabina (60%, n=204 ed n=202); oppure a zidovudina/lamivudina (30%, n=101 ed n=103)⁴.

Risultati

Carica virale non rilevabile. La quota di pazienti con carica virale non rilevabile (< 50 copie/ml HIV-1 RNA) alla settimana 48 di trattamento è stata dell'83% in entrambi i gruppi dello studio ECHO e, rispettivamente, dell'86% nel gruppo rilpivirina e 82% nel gruppo efavirenz nello studio THRIVE. Pertanto, la non inferiorità della rilpivirina verso efavirenz è dimostrata nei due studi alla settimana 48 per il limite del 12% ($P < 0,0001$) e del 10%

(THRIVE $P < 0,0001$; ECHO $P = 0,0007$), mentre non è emersa la superiorità del farmaco^{3,4}.

Un dato rilevante emerso dagli studi è che i soggetti trattati con rilpivirina con carica virale $> 100,000$ copie/ml, alla settimana 48, presentavano una risposta alquanto ridotta rispetto a quanti avevano una carica $\leq 100,000$ copie/ml (rispettivamente, 77% versus 90%).

I pazienti del gruppo efavirenz mantenevano invece, alla settimana 48, una percentuale di risposta virologica simile sia in soggetti con carica virale inferiore sia superiore a 100.000 copie/ml: 81% per numero di copie/ml ≥ 100.000 rispetto a 84% se il numero era ≤ 100.000 copie/ml^{5,6}.

Conta CD4+. In base ai risultati aggregati dei due studi è emerso che, alla settimana 48, la conta media dei linfociti T CD4+ è aumentata nei gruppi di trattamento rilpivirina ed efavirenz, rispettivamente di 192 e 176 cellule per microlitro (differenza non significativa).

Fallimento virologico. In entrambi gli studi, i pazienti trattati con rilpivirina hanno mostrato un maggiore aumento di fallimento virologico rispetto a quelli del gruppo efavirenz, così come una crescente emergenza di mutazioni di resistenza a NNRTI e NRTI^{3,4}. Tuttavia, questo gruppo di pazienti comprendeva soggetti con carica virale iniziale elevata, peraltro esclusi dalla indicazione autorizzata di rilpivirina, ed è stato osservato che la quota elevata di fallimento era determinata da questo sottogruppo di pazienti⁵. L'analisi aggregata dei dati ha inoltre mostrato che un fallimento virologico più elevato si verificava nei soggetti trattati con rilpivirina rispetto a quelli trattati con efavirenz: 14,2% vs 6%⁷. Il rischio di fallimento virologico è risultato

maggiore nei pazienti del braccio rilpivirina nelle prime 48 settimane di trattamento (11,5% rilpivirina e 4,2% efavirenz), mentre dalla settimana 48 alla 96 il fallimento è risultato simile nei due gruppi (2,7% vs 2,6%). I pazienti trattati con rilpivirina con una carica virale basale > 100.000 copie/ml presentavano un rischio maggiore di fallimento virologico (18,2% rilpivirina vs 7,9% efavirenz) rispetto ai pazienti con carica virale basale < 100.000 copie/ml (5,7% rilpivirina vs 3,6% efavirenz)⁵.

Sicurezza:

Interruzione trattamento. Un numero minore di pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso nel gruppo rilpivirina rispetto al gruppo efavirenz: 2,3% vs 7,8% in ECHO e del 4,4% vs 7,4% in THRIVE.

Reazione avverse. Nella Tabella 1 sono riportate, in forma sintetica, le reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con rilpivirina, elencate secondo la classificazione sistemica organica e la categoria di frequenza: molto comune ($> 1/10$); comune (da $> 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $> 1/1.000$ a $< 1/100$). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono riportate in ordine decrescente di frequenza⁵.

Confronto reazioni avverse rilpivirina vs efavirenz. Rispetto al gruppo efavirenz, si è osservata nel gruppo rilpivirina una percentuale minore di eventi avversi di tipo neurologico di qualsiasi grado: rispettivamente 16% vs 37% nello studio ECHO³, e 18% vs 39% nel THRIVE⁴. Anche gli eventi psichiatrici di qualsiasi grado sono risultati significativamente meno frequenti con rilpivirina sia nello studio ECHO³, 15% vs 25%, che nel THRIVE⁴, 15% vs 20%.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in 686 adulti trattati con rilpivirina mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali (dati aggregati provenienti dall'analisi alla settimana 96 degli studi ECHO e THRIVE)⁵

Classificazione sistemica organica	Categoria di frequenza	Reazioni avverse (rilpivirina + regime di background)
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	- diminuzione della conta leucocitaria# - diminuzione dell'emoglobina# - diminuzione della conta piastrinica#
Disturbi del sistema immunitario	non comune	- sindrome da riattivazione immunitaria
Disturbi metabolismo e nutrizione	molto comune	- aumento del colesterolo totale (a digiuno)# - aumento del colesterolo LDL (a digiuno)#
	comune	- diminuzione dell'appetito - aumento dei trigliceridi (a digiuno)#
Disturbi psichiatrici	molto comune	- insonnia*
	comune	- sogni anormali - depressione* - disturbi del sonno - umore depresso
Patologie del sistema nervoso	molto comune	- cefalea* - capogiri
	comune	- sonnolenza
Patologie gastrointestinali	molto comune	- nausea
	comune	- aumento amilasi pancreatica# - dolore addominale* - vomito - aumento delle lipasi* - disturbo addominale - secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	molto comune	- aumento delle transaminasi#
	comune	- aumento della bilirubina#
Patologie cute e tessuto sottocutaneo	comune	- eruzione cutanea*
Patologie sistemiche	comune	affaticamento

*Nell'analisi alla settimana 96 degli studi ECHO e THRIVE, le reazioni avverse, di gravità \geq a grado 2, riportate con maggior frequenza ($> 2\%$), sono state depressione (4,1%), cefalea (3,5%), insonnia (3,5%), rash (2,3%) e dolore addominale (2%).

Sono state registrate le seguenti alterazioni negli esami clinici di laboratorio (grado 3 o 4), ritenute correlate al farmaco, in pazienti trattati con rilpivirina alla settimana 96 (dati aggregati degli studi ECHO e THRIVE): aumento dell'amilasi pancreatica (3,8%), aumento dell'AST (2,3%), aumento dell'ALT (1,6%), aumento del colesterolo LDL (a digiuno, 1,5%), riduzione della conta leucocitaria (1,2%), aumento della lipasi (0,9%), aumento de bilirubina (0,7%), aumento dei trigliceridi (a digiuno, 0,6%), riduzione dell'emoglobina (0,1%), riduzione della conta piastrinica (0,1%) e aumento del colesterolo totale (a digiuno, 0,1%).

Eruzione cutanee di ogni grado, probabilmente correlate al trattamento, sono state evidenziate, rispettivamente, nel 3,5% dei soggetti trattati con rilpivirina e nel 15% del gruppo efavirenz nell'ECHO³, e nel 2,6% e 13% del THRIVE⁴. La maggior parte delle eruzioni sono state classificate di grado 1 o 2 (rash di tipo lieve); complessivamente, a causa di rash, un paziente del gruppo rilpivirina ha interrotto lo studio rispetto a otto del gruppo efavirenz.

Colesterolo e trigliceridi. In entrambi gli studi^{3,4}, nel gruppo rilpivirina l'LDL-colesterolo e i trigliceridi sono leggermente diminuiti rispetto al basale, e aumentati nel gruppo efavirenz. L'aumento del colesterolo totale è risultato più basso con rilpivirina che con efavirenz.

Tossicità epatica. Eventi avversi a livello epatico sono stati riportati in pazienti trattati con un regime contenente rilpivirina⁸. I pazienti affetti da epatite B o C cronica, o con marcati aumenti delle transaminasi prima del trattamento, possono presentare un ulteriore aumento delle transaminasi e peggiorare la condizione epatica. Pochi casi di tossicità epatica sono stati riportati in pazienti trattati con un regime contenente rilpivirina senza preesistente malattia epatica o altri fattori di rischio⁸. Sono raccomandate adeguate indagini di laboratorio prima di iniziare la terapia e il monitoraggio della epatotossicità nel corso del trattamento in pazienti con malattia epatica cronica come l'epatite B o C, o nei pazienti con un marcato innalzamento delle transaminasi prima dell'inizio del trattamento. Il monitoraggio degli enzimi epatici va comunque preso in considerazione anche nei pazienti senza pre-esistente disfunzione epatica o altri fattori di rischio⁸

Tossicità renale. La concentrazione media della creatinina sierica dei pazienti trattati con rilpivirina è aumentata leggermente rispetto ai valori basali, mentre non è stata osservata una modificazione significativa nel gruppo trattato con efavirenz. Nonostante questo aumento, il tasso di filtrazione glomerulare è rimasto in un range accettabile in tutti i pazienti, e non sono state osservate modificazioni della creatinemia di grado 3 o 4⁵.

Tossicità cardiovascolare. In uno studio ad hoc condotto è stato osservato che, a dosi elevate, sovratrapieutiche (75 e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina determina prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma, mentre alla dose raccomandata, 25 mg una volta al giorno, non si associa a un effetto clinicamente rilevante⁵. Tuttavia, in corso di impiego routinario, soprattutto in caso di interazioni che aumentano la biodisponibilità del farmaco, è prudente prevedere la comparsa di fenomeni di allungamento dell'intervallo QTc, con conseguenze cliniche. Rilpivirina deve essere usata con cautela quando somministrata insieme a medicinali con rischio conosciuto di torsione di punta (*Torsade de Pointes*)^{5,9}.

Interazioni farmacologiche

Rilpivirina è principalmente metabolizzata dal citocromo P450 CYP3A, per cui i medicinali che inducono o inibiscono tale enzima possono influire sulla clearance del farmaco. È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e farmaci che inducono il CYP3A riduce le concentrazioni plasmatiche del primo, con una diminuzione del suo effetto terapeutico, mentre l'impiego insieme a inibitori del CYP3A può portare ad un incremento

delle concentrazioni di rilpivirina, con una crescita del rischio di eventi avversi⁵.

Anche la co-somministrazione di rilpivirina e farmaci che aumentano il pH gastrico può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'antivirale, con una conseguente possibile riduzione del suo effetto terapeutico⁵.

Un quadro completo delle interazioni fra rilpivirina e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella del capitolo 4.5 della scheda tecnica del farmaco⁵.

Costo

La dose giornaliera di rilpivirina è una compressa da 25 mg. Il costo al pubblico di 30 compresse è di 407,31 € (Ex factory 273,46 €), per cui il costo per anno è di 4955,6 € (Ex factory 3327,1 €). Il costo/die e annuo di efavirenz, utilizzato al dosaggio di 600 mg al giorno, è uguale a quello di rilpivirina.

Riferimenti Bibliografici

1. Kwong PD et al. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393: 648-59
2. Ford N et al. [Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine: systematic review with an emphasis on resource-limited settings](#). *HIV AIDS (Auckl)*. 2011; 3: 35-44
3. Molina JM et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238-246
4. Cohen CJ et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:229-237
5. Edurant - Riassunto delle caratteristiche del prodotto - In http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf Accesso Marzo 2013
6. Janssen-Cilag Ltd. Form B: detailed appraisal submission. Rilpivirine (Edurant®). Dec 2011. Accesso Marzo 2013
7. Nelson M et al. Sustained efficacy with low and similar rates of virologic failures in second year observed with rilpivirine (RPV) versus efavirenz (EFV) plus emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) in treatment-naive, HIV-1 infected adults - Pooled 96-week ECHO and THRIVE analysis. Poster LPBE 7.3/7. 13th European AIDS Conference Belgrade Oct 12-15 2011
8. In <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm331574.htm>. Accesso Marzo 2013
9. S Antonazzi, A Oteri: Prolungamento dell'intervallo QT indotto da farmaci. In: www.farmacovigilanza.org/corsi/100930-03.asp

EMTRICITABINA + RILPIVIRINA + TENOFIVIR

Antivirali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni - J05AR08.

EVIPLERA® Janssen-Cilag

30 compresse rivestite: emtricitabina 200 mg, rilpivirina cloridrato 25 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg.

PVP (IVA inclusa): € 1.202, 25

Prezzo Ex factory (IVA esclusa): € 728,46.

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo EF come da condizioni negoziali.

Classe H- Tipo di ricetta: RNRL, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti infettivologi.

Registrazione: **centralizzata europea** (dicembre 2011).

Indicazione della nuova associazione:

Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV \square 1), in pazienti adulti mai trattati in precedenza con terapia antiretrovirale e con carica virale \leq 100.000 copie/ml di HIV \square 1 RNA. Come per altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza genotipica deve guidarne l'uso. La dose raccomandata è di una compressa al giorno, assunta con del cibo.

Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia con uno dei componenti dell'associazione, o fosse necessario modificare la dose, sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina, rilpivirina cloridrato e tenofovir disoproxil fumarato¹ *Eviplera®* in dose fissa è la seconda combinazione di tre farmaci antiretrovirali

commercializzati, che fa seguito all'associazione efavirenz, emtricitabina e tenofovir, riuniti in un'unica compressa distribuita con il nome di *Atripla®*.

L'autorizzazione della nuova associazione è stata concessa dall'EMA in base ai dati raccolti nei due studi randomizzati, ECHO e THRIVE, in cui sono state valutate l'efficacia e la sicurezza della rilpivirina rispetto a efavirenz in pazienti adulti con infezione da HIV naïve al trattamento. In entrambi gli studi era prevista una terapia di fondo, che oltre a rilpivirina oppure efavirenz, comprendeva anche emtricitabina + tenofovir per la maggior parte dei pazienti (vedi Rilpivirina).

Uno studio di farmacocinetica in dose unica su 36 volontari sani ha evidenziato la bioequivalenza tra l'associazione a dosi fisse e l'assunzione separata dei tre antiretrovirali con la colazione del mattino¹.

Eviplera® può essere utilizzata per semplificare il regime terapeutico di pazienti per cui questa combinazione di terapie di farmaci antiretrovirali a dosi fisse è appropriata.

1. *Eviplera®* - Riassunto delle caratteristiche del prodotto – In http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002312/WC500118802.pdf

RETIGABINA

Indicazioni del nuovo principio attivo:

Indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia.

Antiepilettici – N03AX21

Trobalt® GLAXOSMITHKLINE

84 cpr riv 50 mg - €6,34; 168 cpr riv 50 mg - €25,35; 21 cpr riv 100 mg €12,66; 84 cpr riv 100 mg €50,70; 84 cpr riv 200 mg €101,38; 84 cpr riv 300 mg €152,08; 84 cpr riv 400 mg €202,77.

Classe A – PT/PHT - Tipo ricetta: RR. Prescrizione soggetta a piano terapeutico e scheda di monitoraggio AIFA.

Procedura di registrazione: centralizzata europea (marzo 2011)

Punti chiave

- Retigabina è un nuovo farmaco antiepilettico che agisce facilitando l'apertura dei canali del potassio neuronali.
- L'efficacia del farmaco è stata valutata in 3 studi clinici di confronto con placebo, della durata di 18 settimane, condotti su 1240 pazienti adulti farmaco-resistenti in aggiunta ad altri farmaci antiepilettici.
- Retigabina ha mostrato un'efficacia statisticamente significativa vs placebo, con un tasso di responder (numero di pazienti con una riduzione degli attacchi epilettici > 50% rispetto al basale) almeno doppio rispetto al placebo. L'efficacia è in linea con quella dimostrata da altri antiepilettici.

- (Le reazioni avverse più comunemente riscontrate sono quelle a carico del Sistema Nervoso Centrale: stordimento (23,2%), sonnolenza (22%), confusione (9,2%), vertigini (8,2%), tremore (8%), difficoltà di coordinazione (7,1%), disturbi dell'attenzione (6%) e della memoria (5,7%).
- Il farmaco può causare o aggravare i sintomi di ritenzione urinaria, inoltre può alterare l'intervallo QT e produrre una visione alterata per pigmentazione della retina.

Il nostro giudizio

Retigabina non ha dimostrato un'efficacia superiore ad altri farmaci antiepilettici attualmente disponibili in commercio e presenta invece problemi di sicurezza. Il suo utilizzo andrebbe limitato ai pazienti per i quali altre combinazioni di antiepilettici sono risultate inadeguate o non tollerate

Background

L'epilessia è un disturbo caratterizzato da una predisposizione duratura a generare crisi epilettiche e provoca conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali (1). Si tratta di un disturbo frequente con un'incidenza di 24-53 abitanti su 10-0.000 nei Paesi industrializzati (2). Per diagnosticare una condizione epilettica occorre che si sia verificata almeno una crisi, definita come un fenomeno transitorio caratterizzato da un insieme di sintomi neurologici determinati da una scarica elettrica anomala, sincronizzata e prolungata di neuroni della corteccia o del tronco cerebrale. La crisi subentra a causa di una serie di fattori che aumentano l'eccitabilità elettrica delle cellule nervose abbassando la soglia della loro attività spontanea (1).

Clinicamente si può manifestare con sintomi motori, sensitivi, autonomici o psichici che sono improvvisi, transitori e correlati alle aree cerebrali coinvolte dalla scarica anomala. Le crisi epilettiche vengono classificate in crisi generalizzate e crisi parziali (o focali). Nelle crisi generalizzate la scarica interessa fin dall'esordio i due emisferi cerebrali, mentre nelle crisi parziali la scarica interessa, almeno inizialmente, un settore limitato di un emisfero cerebrale, può in seguito evolvere verso una seconda generalizzazione per la propagazione della scarica anche all'emisfero cerebrale controlaterale (2).

Nel trattamento delle crisi focali vengono utilizzati in monoterapia carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, acido valproico o levetiracetam. A questi possono essere aggiunti clobazam, gabapentin o topiramato (3). Circa un terzo dei pazienti non rispondono alle terapie disponibili (4). Retigabina è un nuovo antiepilettico che agisce facilitando l'apertura dei canali del potassio neuronali. Si ritiene che, facilitando l'apertura di canali del potassio neuronali specifici, retigabina sia in grado di indurre uno shift di iperpolarizzazione nella corrente del potassio, riducendo così l'eccitabilità dei neuroni (5).

Posologia: La dose iniziale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata fino a 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg e 1200 mg al giorno. La dose totale massima è di 1200 mg al giorno. Nei pazienti con età > 65 anni la dose giornaliera iniziale totale è di 150 mg al giorno. Non sono raccomandate in questa popolazione dosi superiori a

Efficacia

L'efficacia di retigabina è stata valutata in 3 studi randomizzati controllati con placebo: uno studio di fase IIb (studio 205 7) e due studi di fase III (studi RESTORE-1 8 e RESTORE-2 9). A questi studi hanno fatto seguito altrettanti studi di estensione in aperto i cui risultati definitivi non sono ancora stati pubblicati. In tutti gli studi retigabina è stata utilizzata come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con crisi parziali refrattarie al trattamento, pretrattati con almeno uno o due antiepilettici. Nello studio 205 sono stati somministrati tre diversi dosaggi di retigabina (600, 900, 1200 mg/die) confrontati con placebo, nello studio RESTORE-1 è stata somministrata retigabina al dosaggio di 1200 mg/die, mentre nello studio RESTORE-2 il farmaco è stato somministrato al dosaggio di 600 o 900 mg/die. L'età media dei pazienti inclusi nei tre studi (n=1240) era di circa 37 anni, con una storia di epilessia da almeno 22 anni. Solo 8 pazienti avevano un'età >65 anni. La maggior parte dei pazienti (>75%) all'inclusione assumeva due antiepilettici e la frequenza basale mediana di crisi era compresa tra 8 e 12 in 28 giorni. Tutti gli studi sono durati 16-18 settimane, ciascuno studio comprendeva una fase di "titolazione", la cui durata (4-8 settimane) dipendeva dal dosaggio a cui il paziente era stato assegnato, seguita da una fase di mantenimento a dosaggio fisso della durata di 10-14 settimane (10) (Tabella 1). Sia la fase di titolazione che il mantenimento erano in doppio cieco. Nello studio 205 (7) la principale misura dell'efficacia era la variazione percentuale mediana della frequenza totale di crisi durante il trattamento in doppio cieco (comprensivo della fase di titolazione e fase di mantenimento)

rispetto al basale. Rispetto al basale è stata rilevata una riduzione percentuale della frequenza delle crisi pari a 23.4% nel braccio trattato con 600 mg/die, 29.3% nel braccio trattato con 900 mg/die, 35.2% nel braccio trattato con 1200 mg/die rispetto ad una variazione del 13.1% nel braccio placebo. La variazione si è dimostrata statisticamente significativa rispetto a placebo nei dosaggi 900 mg/die ($p<0.043$) e 1200 mg/die ($p<0.001$).

L'efficacia dimostrata dal farmaco in questo studio, pur essendo in linea con l'efficacia dimostrata da altri farmaci antiepilettici, è stata definita modesta dalla stessa autorità regolatoria europea (4).

Gli studi RESTORE-1 e RESTORE-2 (8, 9) avevano due endpoint co-primari per andare incontro rispettivamente alle richieste di FDA ed EMA (11): la variazione mediana percentuale della frequenza mensile di crisi durante il trattamento (comprensivo della fase di titolazione e fase di mantenimento) e la percentuale di pazienti responders definiti come quei pazienti in cui il numero di crisi era almeno dimezzato nella fase di mantenimento. I risultati sono riportati nella Tabella 1: in entrambi gli studi, i bracci di trattamento con retigabina si sono dimostrati statisticamente superiori a placebo.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia degli studi registrativi.

Studio	Pazienti (n)	Periodo di titolazione (settimane)	Periodo di mantenimento (settimane)	Trattamento	Riduzione mediana % nella frequenza delle crisi (a)	% responders (b)
205	396	8	8	Placebo	13,1	25.6
				RTG 600	23,4	27.7
				RTG 900	29,3#	40.5
				RTG 1200	35,2#	41.2
301	306	6	12	Placebo	17,5	22.06
				RTG 1200	44,3*	55.5*
302	539	4	12	Placebo	15,9	18.09
				RTG 600	27,9#	38.6*
				RTG 900	39,9*	47.0*

* Differenza statisticamente significativa rispetto a placebo , $p<0,001$.

Differenza statisticamente significativa rispetto a placebo , $p<0,05$

a Frequenza durante lo studio (periodo di titolazione + periodo di mantenimento).

b Frequenza mensile delle crisi nella fase del mantenimento diminuita di almeno il 50% in rapporto al basale.

I pazienti che terminavano la fase di mantenimento degli studi 205, RESTORE 1 e RESTORE 2 e consentivano a proseguire il trattamento, venivano inseriti in altrettanti studi di estensione in aperto: studio 212, studio 303 e studio 304 rispettivamente.

Questi studi, disegnati per verificare la sicurezza a lungo termine di retigabina, non permettono una valutazione dell'efficacia a lungo termine del farmaco (4).

Sicurezza

Un totale di 813 pazienti inclusi negli studi registrativi sono stati trattati con retigabina e 427 con placebo. Reazioni avverse sono occorse nell'89.7% dei pazienti in trattamento con il farmaco e nel 74.5% dei pazienti trattati con placebo. Reazioni avverse correlate al farmaco sono state riportate nell'80.9% dei trattati rispetto al 48,2% del placebo. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento sono occorse nel 25% dei trattati con retigabina e nell'11% del placebo. Le reazioni avverse più comuni e più frequentemente riscontrate nei pazienti trattati con retigabina che con placebo sono state quelle a carico del sistema nervoso centrale, in particolare stordimento (23.2% vs 8.9%), sonnolenza (22% vs 11,9%), affaticamento (14,6% vs 5,9%), confusione (9,2% vs 2,6%), vertigini (8,2% vs 2,1%), tremore (8% vs 2,8%), difficoltà di coordinazione (7,1% vs 2,8%), disturbi dell'attenzione (6% vs <1%) e della memoria (5,7 vs 2,6). Allucinazioni e psicosi sono state riportate nel 4% trattati vs l'1% con placebo.

Sono stati inoltre riportati eventi avversi di natura renale o urinaria nel 17% dei trattati (vs 13% con placebo), in particolare il 5% dei pazienti ha riportato ritenzione urinaria (vs 3% con placebo). (4). I dati degli studi di estensione disponibili riflettono quelli degli studi registrativi, inoltre, dopo 4 mesi di trattamento è stato registrato un aumento di peso di 1-2,5 kg (dose dipendente) rispetto ad un aumento di 0,2 kg con placebo (4, 12). La sicurezza cardiaca è stata valutata in uno studio in volontari sani che ha dimostrato che la retigabina al dosaggio di 1200 mg /die ha prodotto un effetto di prolungamento del QT (aumento medio

dell'intervallo QT fino a 6,7 ms entro 3 ore dalla somministrazione). Deve essere pertanto essere prestata cautela quando il farmaco è prescritto insieme a medicinali noti per aumentare l'intervallo QT e nei pazienti con intervallo QT lungo noto, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare.

La retigabina non interferisce con il citocromo P450 né con la glicoproteina P, per cui il rischio di interazione con altri farmaci antiepilettici, in assenza di insufficienza renale è minimo, tuttavia i livelli sierici di retigabina possono essere diminuiti da carbamazepina e fenitoina, per cui può essere necessario un aumento del dosaggio del farmaco (13).

Il 31 maggio scorso l'EMA ha raccomandato di limitare l'uso del farmaco **solo a quei pazienti per i quali altri farmaci anti-epilettici si sono rivelati insufficienti o non siano stati tollerati**. Questa raccomandazione fa seguito alla valutazione dei 55 pazienti che hanno ricevuto retigabina a lungo termine di cui 15 (27%) presentavano una pigmentazione della retina, alcuni dei quali con visione alterata. Inoltre sono stati riportati 51 casi di pigmentazione blugrigio della pelle, unghie, labbra. Prima della prescrizione del farmaco, il medico deve richiedere una visita oculistica completa e almeno una ogni 6 mesi durante il trattamento (14).

Prezzo

La terapia mensile con retigabina 600 mg/die costa € 108,6. La terapia alla dose massima (1200 mg/die) costa € 217,2. Il trattamento con retigabina è meno costoso rispetto a lacosamide e zonisamide, mentre è più costoso rispetto a pregabalin, vigabatrin e tiagabina.

Visto dagli altri

La Revue Prescrire 2011; 30: 808-11. Eventualmente utile. Il farmaco, date le scarse interazioni con altri antiepilettici, può costituire un'alternativa utile a condizione che siano valutati attentamente i rischi.

Scottish Medicines Consortium 2011. www.scottishmedicines.org.uk. Il farmaco è da riservare a pazienti con epilessia refrattaria. Il trattamento dovrebbe essere iniziato da medici con esperienza nel trattamento dell'epilessia.

NICE 2011. www.nice.org.uk. Il farmaco è raccomandato solo quando il trattamento con carbamazepina, clobazam, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, sodio valproato and topiramato non ha dato una risposta soddisfacente o non è tollerato.

Riferimenti Bibliografici

1. Fisher RS et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:470-2.
2. Diagnosi e trattamento delle epilessie. Sistema Nazionale Linee Guida 2009. www.snlg-iss.it/lgr_toscana_epilessie_2009 (secondo aggiornamento 2012; accesso del 19/04/2013).
3. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE 2012. <http://guidance.nice.org.uk/> (accesso del 22/04/2013)
4. Trobalt® EPAR-EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001245/WC500104839.pdf (accesso del 22/04/2013).
5. Weisemberg JLZ and Wong M. Profile of ezogabine (retigabine) and its potential as an adjunctive treatment for patients with partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7: 409-414.
6. Trobalt® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
7. Porter RJ et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology.* 2007 Apr 10;68(15):1197-204.
8. French JA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology.* 2011; 76(18):1555-63.
9. Brodie MJ et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology.* 2010; 75(20):1817-24.
10. Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13239/54864/54864.pdf> (accesso del 02/05/2013).
11. Roger J. Porter et al. Retigabine as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures: Integrated analysis of three pivotal controlled trials.
12. Antonio Gil-Nagel et al. Safety and efficacy of ezogabine (retigabine) in adults with refractory partial-onset seizures: Interim results from two ongoing open-label studies. *Epilepsy Research.* 2012; 102, 117—121. *Epilepsy Research* 2012; 101, 103—112.
13. Farmaci per l'epilessia. Treatment guidelines. Vol. 11 (numero 5) maggio 2013.
14. Raccomandazione dell'EMA di limitare l'uso di Trobalt all'ultima linea di trattamento delle crisi epilettiche parziali. 31 May 2013 EMA/321395/2013.

MODIFICHE DEL PRONTUARIO

Autore

R Zimol

Farmacista
Azienda
ULSS 21,
Legnago**Revoche e sospensioni****Revoca per rinuncia della ditta****ACIDO MEFENAMICO**

FANS – M01AG01

Lysalgo® SIT LABORATORIO FARMACEUTICO30 cps **250 mg**

Classe A Nota 66

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

MAGNESIO CLORURO

Soluzioni elettrolitiche – B05XA11

Magnesio Cloruro® SALF

ev 5 fl 0,5 meq/ml 10 ml

Classe C

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenente solamente tale sale. La confezione da 50 fiale è ancora vendibile, ma è in esaurimento scorte dal 17/08/2012.

TEGAFUR/URACILE

Citostatici – L01BC53

UFT® MERCK SERONO

Tutte le confezioni

Classe A PHT

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

TIOTEPA

Citostatici – L01AC01

Thioplex® ADIENNE S.R.Liniett 1 fl polv **15 mg**

Classe H OSP

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo. Tuttavia nella GU n. 105 del 07.05.2013, è stata attribuita l'autorizzazione all'immissione in commercio per un farmaco, non ancora in commercio, autorizzato con procedura centralizzata europea contenente tale principio attivo denominato Tepadina® nelle confezioni di 1 fl polv 15 mg e 1 fl polv 100 mg. Il farmaco è indicato in associazione con altri medicinali chemioterapici:

- 1) con o senza irradiazione corporea totale (TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche;
- 2) quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.

Thioplex® invece presentava le seguenti indicazioni: trattamento palliativo di diverse neoplasie. I risultati più incoraggianti sono stati osservati tuttavia nei seguenti tumori:

- adenocarcinoma della mammella;
- adenocarcinoma dell'ovaio;
- controllo delle effusioni intracavitare secondarie a processi neoplastici diffusi o localizzati di diverse cavità sierose;

- carcinoma papillare superficiale della vescica.

Il Thiotepa è stato inoltre impiegato nel trattamento di linfomi, quali ad esempio il linfosarcoma e il linfoma di Hodgkin.

FLUOROMETOLONE/TETRIZOLINA

Antinfiammatori – S01BB03

Efemoline® NOVARTIS FARMA

coll 1 fl 1 mg + 0,25 mg/ml 5 ml

Classe C

NDR: rimane in commercio un collirio con una concentrazione maggiore di fluorometolone e tetrizolina (2 mg e 1 mg/ml rispettivamente)

EUGENOLO/CLOROBUTANOLO

Stomatologici– A01AD11

Gocce odontalgiche SELLA®

soluz stomatol 4 ml

Classe C SOP

NDR: non rimangono in commercio altre specialità stomatologiche contenenti tale associazione di principi attivi. Per tale via di somministrazione rimane in commercio un'unica specialità contenente Benzalconio cloruro/Eugenolo/Tetracaina (Odongi®)

Riclassificazioni

in G.U. dal 01.03.2013 al 31.05.2013

GEMEPROST

Cervidil® MERCK SERONO

1 ovulo 1 mg

Riclassificazione (G.U. n. 90 del 17.04.2013)

Dalla classe **H OSP** alla classe **C OSP**

OSP: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile

esclusivamente in ambiente ospedaliero od in struttura ad esso assimilabile

OMEGA POLIENOICI

Esapent® PFIZER

Eskim® SIGMA TAU

Seacor® SPA (SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI)

20 cps 1 g

Nella GU n.50 del 28.02.2013, l'AIFA con proprio comunicato aveva riclassificato gli omega polienoici in classe C per l'indicazione "Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico".

L'11 aprile 2013, il Tribunale Amministrativo della regione Lazio ha sospeso provvisoriamente il comunicato AIFA, tuttavia il Consiglio di Stato il 24 maggio 2013, ha respinto l'istanza cautelare. In base a tale ordinanza, viene confermato che **la prescrizione degli omega-3 per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale**, come ribadito dalla regione Veneto con circolare n. 236774 del 4 giugno 2013 (vedi p. 11).

TESTOSTERONE ENANTATO**Testo-Enant®** GEYMONAT

im 1 fl 125 mg/ml 2 ml

Riclassificazione (G.U. n. 90 del 17.04.2013)Dalla classe **C RR** alla classe **A RR Nota 36,****PT-PHT****RR:** medicinale soggetto a prescrizione medica**Generici****in commercio dal 01.03.2013 al 31.05.2013****Nuovi principi attivi:****ACIDO ZOLEDRONICO**

Bifosfonati – M05BA08

Acido zoledronico Doc GENERICI®, FRESENIUS KABI®, MYLAN®, SANDOZ®

ev 1 fl 4 mg 5 ml - € 81,49

Acido zoledronico SANDOZ®

ev 1 fl 4 mg 100 ml - € 81,49

Classe H RNRL

Acido zoledronico HOSPIRA®

ev 1 sacca 4 mg 100 ml - € 134,49

Classe C RNRL

BROTIZOLAM

Ipnotici e sedativi – N05CD09

Brotizolam EG®

30 cpr 0,25 mg - € 12,90

Classe C RR 30 gg

LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA

Antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni – J05AR01

Lamivudina/ Zidovudina SANDOZ®**Lamivudina/ Zidovudina TEVA®**

60 cpr riv 150 mg + 300 mg - € 128,64

Classe H RNRL

Lamivudina/ Zidovudina MYLAN®

60 cpr riv 150 mg + 300 mg - € 471,79

Classe C RNR

SILDENAFIL

Farmaci utilizzati nelle disfunzioni erettili – G04BE03

Sildenafil PFIZER®

4 cpr riv 25 mg € 46,20

4 cpr riv 50 mg € 53,85

8 cpr riv 50 mg € 98,00

12 cpr riv 50 mg € 147,00

4 cpr riv 100 mg € 64,75

8 cpr riv 100 mg € 117,80

12 cpr riv 100 mg € 176,70

Classe C RR

ZIPRASIDONE

Antipsicotici– N05AE04

Ziprasidone SANDOZ®

56 cps 20 mg € 62,22

56 cps 40 mg € 62,22

56 cps 60 mg € 73,20

Classe A PHT

56 cps 80 mg € 197,12

Classe C RR

**Modifica del regime di fornitura
in G.U. dal 01.03.2013 al 31.05.2013****DONEZEPIL****Memac®** BRACCO DIV FARMACEUTICA28 cpr riv **5 mg**28 cpr riv **10 mg**28 cpr orodispers **5 mg**28 cpr orodispers **10 mg****Dispensazione** (G.U. n. 90 del 17.04.2013)Dalla classe A Nota 85, RRL alla classe A
Nota 85, RNRL**RRL:** medicinale soggetto a prescrizione
medica ripetibile limitativa, vendibile al
pubblico su prescrizione di centri
ospedalieri o di specialisti – neurologo,
geriatra, psichiatra**RNRL:** medicinale soggetto a prescrizione
medica limitativa, da rinnovare volta per
volta, vendibile al pubblico su prescrizione
di centri ospedalieri o di specialisti –
neurologo, geriatra, psichiatra**GALSULFASE****Naglazyme®** BIOMARIN EUROPE LTDev 1 fl **1 mg/ml** 5 ml**Dispensazione** (G.U. n. 62 del 14.03.2013)Dalla classe **H OSP** alla classe **H RR****OSP:** medicinale soggetto a prescrizione
medica limitativa, utilizzabileesclusivamente in ambiente ospedaliero o
in struttura ad esso assimilabile.**RR:** medicinale soggetto a prescrizione
medica ripetibile**TERIPARATIDE****Forsteo®** ELI LILLY ITALIAsc 1 penna **20 mcg/80 mcl/dose** 28 dosi**PHT:** farmaci per i quali è prevista la conti-
nuità terapeutica ospedale/territorio

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

AZITROMICINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antibiotici – S01AA26</p> <p>Azyter® THEA PHARMA</p> <p>coll 6 cont monodose 15 mg/ g 3,75 mg</p> <p>Classe C RR</p>	<p>Trattamento antibatterico topico delle congiuntivite causate da germi sensibili:</p> <p>congiuntivite batterica purulenta negli adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 2 anni;</p> <p>congiuntivite tracomatosa causata da Chlamydia trachomatis negli adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 1 anno.</p> <p>Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli antibatterici.</p>	<p>Le indicazioni approvate vengono estese anche ai neonati.</p> <p>Nel paragrafo 4.4 viene specificato che nei neonati e nei bambini al di sotto dei tre mesi di vita, una infezione sistemica (per esempio polmonite o setticemia) dovuta a Chlamydia trachomatis può accompagnarsi alla congiuntivite. In caso di sospetto, è richiesto un trattamento sistemico.</p>
<p>CILOSTAZOLO</p> <p>Antitrombotici – B01AC23</p> <p>Pletal® ITALFARMACO</p> <p>28 cpr 50 mg</p> <p>28 cpr 100 mg</p> <p>56 cpr 100 mg</p> <p>Classe C RR</p>	<p>Finora:</p> <p>Pletal è indicato per aumentare la distanza percorsa a piedi senza dolore e la distanza massima in pazienti con claudicatio intermittens, senza dolore a riposo e senza necrosi dei tessuti periferici (arteriopatia periferica – classe Fontaine II).</p>	<p>Da adesso in poi:</p> <p>Trattamento di seconda linea: in pazienti in cui modifiche allo stile di vita (ad es. cessazione del fumo di sigaretta, esercizio fisico) e altri interventi appropriati non sono stati in grado di indurre un sufficiente miglioramento dei sintomi di claudicatio intermittens.</p> <p>Tali indicazioni sono state esplicitate nella Nota Informativa Importante del 2/05/2013. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto non è stato ancora aggiornato</p>
<p>ERLOTINIB</p> <p>Citostatici– L01XE03</p> <p>Tarceva® ROCHE</p> <p>30 cpr riv 100 mg</p> <p>30 cpr riv 150 mg</p> <p>Classe H RNRL</p>	<p>Finora:</p> <p>Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC):</p> <p>in monoterapia come trattamento di mantenimento in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con malattia stabile dopo 4 cicli di una prima linea di chemioterapia standard a base di platino;</p> <p>trattamento di pazienti affetti NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.</p> <p>Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-IHC negativi</p> <p>Carcinoma pancreatico:</p> <p>in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico. Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata.</p> <p>Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza</p>	<p>Da adesso in poi:</p> <p>Le indicazioni precedenti</p> <p>Trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.</p>

INSULINA GLARGINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta– A10A-E04</p> <p>Lantus® SANOFI-AVENTIS</p> <p>Tutte le confezioni</p> <p>Classe A PHT RR</p>	<p>Trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età con diabete mellito, quando sia necessario un trattamento con insulina.</p>	<p>Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.</p>
METILPREDNISOLONE		
<p>Glicocorticoidi– H02AB04</p> <p>Urbason Solubile® SANOFI-AVENTIS</p> <p>ev im 1 fl polv 250 mg + 1 fl solv</p> <p>Classe C RR</p>	<p>Terapia glucocorticoidea in tutte quelle situazioni di emergenza, come ad esempio nella terapia delle gravi forme di shock, nelle quali è necessaria la somministrazione endovenosa di alte dosi di corticosteroidi</p>	<p>L'indicazione precedente;</p> <p>Recidive acute della sclerosi multipla</p>
STRONZIO RANELATO	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione– M05BX03</p> <p>Osseor® STRODER</p> <p>Protelos® SERVIER ITALIA</p> <p>28 buste 2 g</p> <p>Classe A Nota 79 RR</p>	<p>Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca;</p> <p>trattamento dell'osteoporosi negli uomini adulti che presentano un aumentato rischio di frattura</p>	<p>Trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca;</p> <p>Trattamento dell'osteoporosi severa negli uomini adulti che presentano un aumentato rischio di frattura.</p> <p>La decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente</p>
TIAPRIDE	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antipsicotici – N05AL03</p> <p>Sereprile® SANOFI-AVENTIS</p> <p>20 cpr 100 mg</p> <p>Classe C RR</p> <p>ev im 10 fl 50 mg/ml 2 ml</p> <p>Classe A RR</p>	<p>Movimenti involontari, in particolare coreici;</p> <p>quadri ipercinetici di tipo funzionale;</p> <p>sindromi cefalgiche ad eziologia diversa;</p> <p>alterazioni della motilità gastro-intestinale;</p> <p>discinesie gastro-intestinali;</p> <p>disturbi del comportamento con agitazione ed ansia nell'etilismo acuto e cronico e nell'anziano;</p>	<p>Corea Grave nella malattia di Huntington;</p> <p>Disturbi del comportamento con agitazione ed ansia nell'etilismo acuto e cronico e nell'anziano.</p>

LA LEGISLAZIONE SUI DISPOSITIVI MEDICI: RIGUADAGNARE LA FIDUCIA DEI CITTADINI EUROPEI

Il 12 aprile 2013 il parlamentare europeo Dagmar Roth-Behrendt (per il Comitato Ambiente, Sicurezza Alimentare e Salute Pubblica- ENVI-) ha pubblicato una sua bozza del rapporto sulla proposta della Commissione Europea per una nuova Regolamentazione dei dispositivi medici (1).

L'Associazione Internazionale delle Mutualità (AIM), la Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti (ISDB) e l'associazione Medicine ed Europe Forum (MiEF) appoggiano questa bozza che va a migliorare le proposte della Commissione Europea. In particolare, la proposte avanzate in questo rapporto offrono garanzie migliori ai pazienti attraverso la richiesta di un maggior controllo nella valutazione dei dispositivi ad alto rischio prima della loro approvazione.

La sicurezza dei pazienti non è garantita dall'attuale legislazione

Negli ultimi anni, è stato evidenziato un numero troppo elevato di casi in cui i dispositivi hanno comportato gravi problemi di sicurezza, mostrando fallimenti e limiti dell'attuale normativa regolatoria. L'assenza di una procedura di approvazione pre-marketing permette che dispositivi ad alto rischio accedano al mercato senza una corretta valutazione clinica. Tali dispositivi possono determinare gravi conseguenze per la vita dei pazienti, come la protesi d'anca conosciuta come ASR (articolazione sostitutiva di superficie) (a) o gli stent intracranici (b).

La debolezza del monitoraggio post-marketing per i dispositivi medici ha conseguenze devastanti per i pazienti. Ad esempio, a livello mondiale più di 300.000 donne hanno ricevuto impianti difettosi al seno prodotti dalla ditta Poly Implant Prothèse (PIP). Questi scandali sono la prova del fallimento dell'attuale contesto legislativo per i dispositivi medici, fondato troppo sull'autoregolamentazione dell'industria che li produce.

Anche le nuove proposte della Commissione Europea non garantiscono la sicurezza del paziente

Le proposte della Commissione Europea, pubblicate nel settembre 2012, puntano a rinforzare la vigilanza post-marketing e sono pertanto inadeguate a garantire l'efficacia e la sicurezza dei dispositivi medici al momento della loro immissione in commercio. Infatti, anche per i dispositivi ad alto rischio, la Commissione persiste nel:

- richiedere ai produttori di dimostrare il funzionamento del dispositivo (ovvero l'adeguamento alle specificazioni tecniche) piuttosto che richiedere la dimostrazione di efficacia clinica;
- affidarsi ai cosiddetti enti di certificazione per ottenere il marchio di conformità europeo, malgrado schiacciante evidenze dimostrino il loro conflitto d'interessi che li rende inadeguati a tale scopo.

Gli operatori sanitari, i fornitori di assicurazione sociale, i gruppi di consumatori e di pazienti richiedono invece che:

- la dimostrazione di efficacia (e non la mera dimostrazione di funzionamento) e di sicurezza clinica per i dispositivi medici ad alto rischio sia fornita prima della concessione dell'autorizzazione centralizzata alla commercializzazione;
- le autorità sanitarie e non gli enti certificatori siano responsabili dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la loro decisione deve basarsi su studi di alta qualità.

La bozza del comitato ENVI contiene raccomandazioni positive che appoggiamo.

Per i dispositivi medici ad alto rischio, la procedura di certificazione di conformità dovrebbe essere sostituita da una procedura di autorizzazione alla commercializzazione.

Per i dispositivi ad alto rischio, quale alternativa ad un semplice marchio di conformità CE dimostratosi insufficiente allo scopo, il rapporteur propone procedure più veloci e complete:

- per i dispositivi "innovativi", una procedura di autorizzazione alla commercializzazione centralizzata (c);
- per i dispositivi "non innovativi", una procedura decentralizzata (d).

Attualmente, anche per i dispositivi ad alto rischio, gli enti certificatori sono selezionati dagli stessi produttori e da questi remunerati per la certificazione. Questa situazione, che resterebbe in vigore qualora fosse accettata la proposta della Commissione Europea, genera competizione tra gli 84 organismi certificatori attualmente presenti nell'UE per fornire approvazioni veloci ed economiche. Una recente indagine del *BMJ*, che ha utilizzato una protesi d'anca fasulla e pericolosa, illustra molto bene questo problema (3).

Inoltre, gli enti certificatori mancano delle conoscenze cliniche necessarie per valutare adeguatamente i risultati degli studi clinici dei dispositivi ad alto rischio.

AIM, ISDB, MIEF condividono totalmente le proposte del rapporteur, sollecitando per i dispositivi innovativi una procedura centralizzata.

Questa nuova procedura, che rafforzerebbe la protezione pubblica, è fattibile perché si applicherebbe solamente a circa una dozzina di dispositivi all'anno, ed è pure produttiva sul piano dell'efficacia, perché incoraggerebbe la collaborazione tra esperti indipendenti dalle agenzie regolatorie nazionali ed enti di health technology assessment (HTA).

La nuova procedura di autorizzazione troverebbe fondamento su dimostrazioni cliniche reali.

Spesso, quando si cerca la certificazione anche per i dispositivi ad alto rischio, i produttori devono presentare solamente letteratura scientifica. Per tali dispositivi, prima di ottenere l'approvazione alla commercializzazione, deve essere richiesta ai

produttori la dimostrazione di sicurezza, di efficacia e di un bilancio positivo benefici/rischi, ottenuta attraverso studi clinici randomizzati di alta qualità, in grado di evidenziare outcome importanti per i pazienti.

AIM, ISDB e MiEF concordano con la proposta del rapporteur di definire le nozioni di "performance" in modo da includere "qualsiasi effetto e qualsiasi beneficio del dispositivo" (emendamento 25), "beneficio" (emendamento 26) e "ricerca clinica" (emendamento 28).

Maggiore trasparenza

Attualmente, non esiste alcuna informazione in merito alla documentazione sulla quale si è basato un certificato di approvazione di un dispositivo. Ciò significa che le basi per l'approvazione (efficacia e sicurezza) non sono soggette a sorveglianza e valutazione pubblica.

► AIM, ISDB e MiEF concordano con le proposte del rapporteur di rendere pubblicamente accessibile il contenuto di un sistema elettronico delle domande di registrazione, di concessione dell'autorizzazione, di sospensione e di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio (emendamento 9).

► AIM, ISDB e MiEF appoggiano la proposta del rapporteur di richiedere allo sponsor di pubblicare nel database Eudamed un riassunto delle ricerche cliniche in una modalità comprensibile per una persona non esperta (emendamento 90), ma anche di richiedere la pubblicazione del rapporto completo.

Note

a: Chiamato "uno dei maggiori disastri della storia dell'ortopedia", l'impianto d'anca ASP è stato disponibile in Europa per 7 anni prima di essere ritirato dal commercio per motivi di sicurezza. Negli USA non era stato autorizzato: durante la procedura di autorizzazione pre-marketing, in cui deve essere dimostrata l'efficacia clinica (e non solo la performance), gli studi avevano già mostrato gli effetti avversi della protesi (la separazione del metallo dalla copertura dell'impianto portò a delle reazioni che distruggevano il tessuto molle attorno all'articolazione; gli ioni del metallo di cui era fatta la protesi, erano rilasciati nel sangue e nel liquido cerebrospinale di alcuni pazienti).

Questi impianti furono successivamente ritirati dal commercio europeo ma, sfortunatamente, il danno era già stato fatto. Molti pazienti soffrono ancora di dolore cronico e di disabilità irreversibile (ref 4).

b: Uno studio controllato randomizzato in pazienti con stenosi arteriosa intracranica, una causa importante di ictus, mostrò che gli stent intracranici (angioplastica transluminale percutanea e stenting) erano meno efficaci nel prevenire l'ictus delle cure mediche, soprattutto a causa dell'aumentato rischio di ictus (ref 5).

c: Questa autorizzazione sarebbe garantita da una nuova "Commissione per l'autorizzazione dei dispositivi medici" che verrebbe costituita nell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) (emendamento 68 e 70 della bozza).

d: Il principio di mutuo riconoscimento si applicherebbe alle procedure decentralizzate e il gruppo di coordinamento dei dispositivi della commissione europea (MDCCG) agirebbe come facilitatore nel caso di disaccordo tra gli Stati Membri.

ORGANIZZAZIONI A SUPPORTO DELLA RICHIESTA:



AIM. The Association Internationale de la Mutualité è un gruppo di assicurazioni sanitarie autonome e di istituzioni per la protezione sociale, che operano secondo i principi di solidarietà e con orientamento non-profit. Attualmente, i membri dell'AIM sono costituiti da 41 federazioni nazionali che rappresentano 29 paesi. In Europa, forniscono copertura sociale contro la malattia e altri rischi a più di 150 milioni di persone. L'AIM è attiva in rete per dare un contributo al mantenimento e al miglioramento dell'accesso alla salute per tutti i cittadini. Per maggiori informazioni: www.aim-mutual.org. Contatto: corinna.hartrampf@aim-mutual.org.



MiEF. The Medicines in Europe Forum è stato lanciato nel Marzo del 2002 e coinvolge attualmente 12 paesi europei. Include più di 70 organizzazioni che rappresentano i 4 attori chiave della sanità: gruppi di pazienti, famiglie, associazioni di consumatori, sistemi di sicurezza sociale e operatori sanitari. Questo gruppo è unico nella storia della Unione Europea ed è testimone dell'importanza delle politiche europee del farmaco. Contatto: pierrechirac@aol.com.



ISDB. The International Society of Drug Bulletins. La Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti è stata fondata nel 1986 ed è una rete internazionale di bollettini e riviste su farmaci e terapie indipendenti dall'industria farmaceutica sia dal punto di vista intellettuale che finanziario. Attualmente l'ISDB ha 80 membri in 41 paesi del mondo. Per maggiori informazioni: www.isdbweb.org. Contatto: press@isdbweb.org.